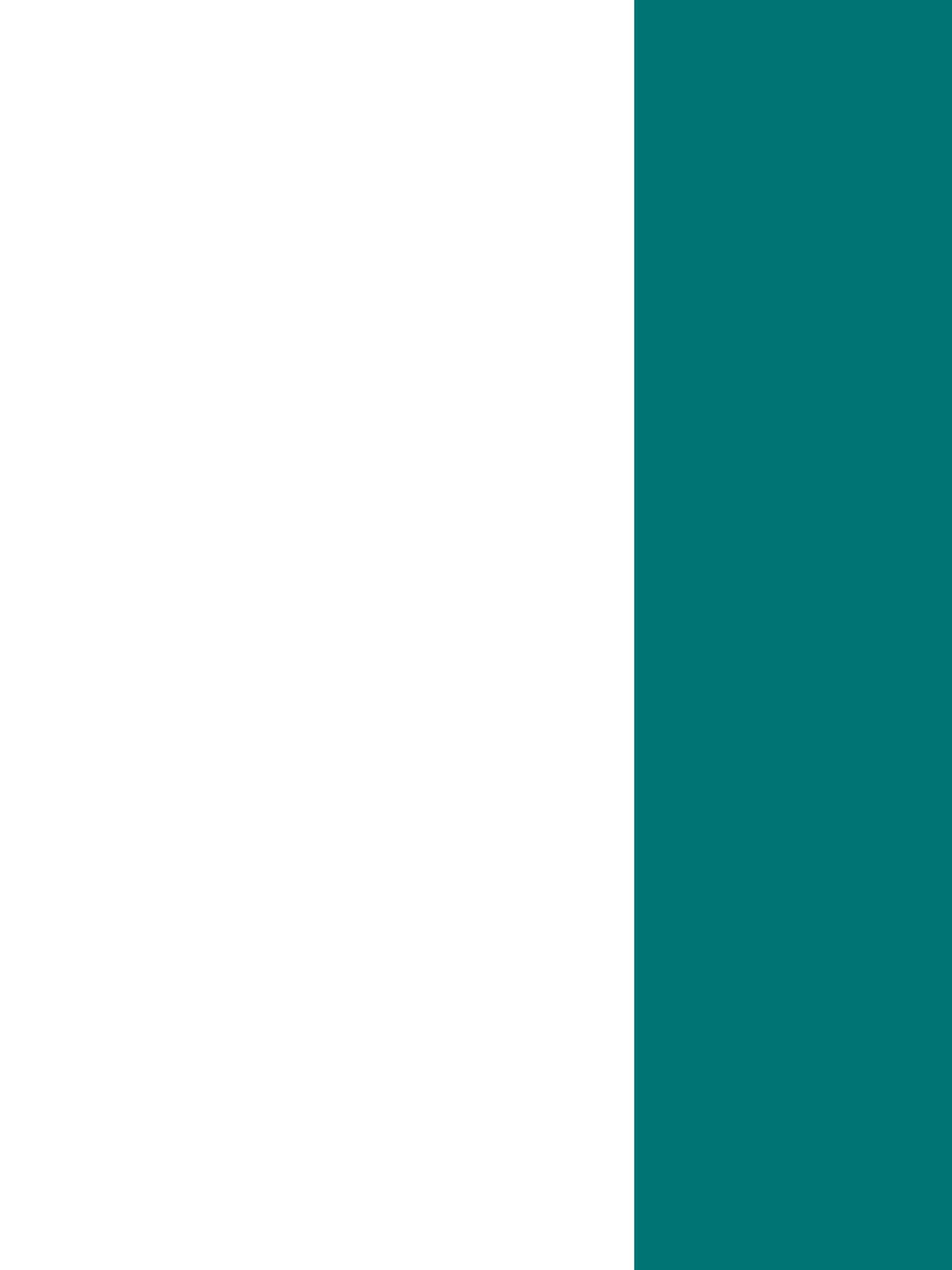


Revisión
de Fármacos:

MELANOMA y TUMORES CUTÁNEOS NO MELANOMAS

Entrevista Clínica y Atención Farmacéutica
al paciente oncohematológico

2025





REVISIÓN
DE FÁRMACOS

MELANOMA y TUMORES CUTÁNEOS

NO MELANOMAS

ENTREVISTA CLÍNICA
Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



© 2025. SEFH. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA
ISBN: 978-84-09-73342-2

Esta guía se ha desarrollado gracias a la colaboración sin restricciones de: Ipsen, Novartis, Oncoceptides y Pfizer.

Las entidades colaboradoras no han participado en la redacción, ni revisión de su contenido, que ha sido elaborado de forma independiente.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados no se responsabilizarán de la actualización continuada de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Tampoco se responsabilizarán de los posibles perjuicios y/o daños que se pudieran ocasionar a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se proporcionen en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados recomiendan que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica el respaldo o patrocinio del mismo.



Calle de Serrano, 40 - 2º Dcha
28001 - Madrid. España
Telf: 915 71 44 87

sefh@sefh.es
www.sefh.es

ÍNDICE DE AUTORES

GRUPO DE FARMACIA ONCOLÓGICA DE LA SEFH
(GEDEFO)

COORDINADORA DEL DOCUMENTO

Gema Casado Abad

F.E.A. Sº de Farmacia.
Hospital Universitario La Paz

REVISORES DEL DOCUMENTO

Gema Casado Abad

F.E.A. Sº de Farmacia.
Hospital Universitario La Paz

Raúl Díez Fernández

F.E.A. Sº de Farmacia.
Hospital Universitario de Getafe

AUTORES DEL DOCUMENTO

Javier Letellez Fernández

F.E.A. Sº de Farmacia.
Hospital Universitario de Fuenlabrada

Noelia Espadas Hervas

F.E.A. Sº de Farmacia.
Hospital Universitario Ramón y Cajal

Clara Herranz Muñoz

F.E.A. Sº de Farmacia.
Hospital Universitario La Paz

María del Puy Goyache Goñi

F.E.A. Sº de Farmacia.
Hospital Universitario 12 de Octubre

Estefanía Zhan Zhou

F.E.A. Sº de Farmacia.
Hospital Universitario Fundación Alcorcón

Ana Rosa Rubio Salvador

F.E.A. Sº de Farmacia.
Complejo Hospitalario Universitario de Toledo

■ PARTE 1. MELANOMA CUTÁNEO	09
1.1. INTRODUCCIÓN	11
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	11
1.3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	12
1.4. PREVENCIÓN	14
1.5. DIAGNÓSTICO	15
1.6. CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN	16
1.7. TRATAMIENTO	19
1.7.1. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	19
1.7.2. TRATAMIENTO ADYUVANTE	20
1.7.3. TRATAMIENTO METASTÁSICO	21
■ PARTE 2. TUMORES CUTÁNEOS NO MELANOMAS	31
2.1. INTRODUCCIÓN	33
2.2. CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES	35
2.3. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS	38
2.4. CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL	40
■ PARTE 3. FICHAS FÁRMACOS	45
PEMBROLIZUMAB	47
NIVOLUMAB	51
NIVOLUMAB + IPILIMUMAB	55
NIVOLUMAB + RELATLIMAB	59
DACARBAZINA MONOTERAPIA	63
FOTEMUSTINA MONOTERAPIA	65
DABRAFENIB + TRAMETINIB	67
ENCORAFENIB + BINIMETINIB	71
VEMURAFENIB + COBIMETINIB	75
TEBENTAFUSP	79
AVELUMAB	85
CEMIPLIMAB	87
■ PARTE 4. BIBLIOGRAFÍA	89



PARTE 1

MELANOMA CUTÁNEO



1.1. INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor maligno que surge de transformaciones malignas de los melanocitos (células responsables de la producción de melanina). Si se localiza en la capa basal de la epidermis cutánea, el melanoma se denomina cutáneo, que es más frecuente, también pueden desarrollarse en los ojos (melanoma uveal), el sistema respiratorio superior, gastrointestinal y genitourinario ⁽¹⁾.

Aunque representa solo el 5% de todos los cánceres de piel, tiene la tasa de mortalidad más alta si no se diagnostica a tiempo. Su incidencia aumenta anualmente entre un 3 y un 7%, y el número de pacientes recién diagnosticados se duplica cada 10 años, lo que convierte al melanoma en el diagnóstico de cáncer que aumenta más rápidamente en la población blanca ⁽²⁾.

Existen cuatro subtipos histológicos principales de melanomas: melanoma superficial diseminado (70%), melanoma nodular (15-30%), melanoma lentigo maligno (4-10%) y melanoma lentiginoso acral (<5%) ⁽³⁾.

La aparición del melanoma depende en gran medida de la zona geográfica, es decir, su incidencia es mayor en los países con mayor número de días soleados, como Nueva Zelanda y Australia. Por ello, estos países han intensificado las medidas de prevención primaria, incluyendo la educación sobre el melanoma y la concienciación sobre el riesgo de sobreexposición al sol, lo que ha ayudado a reducir la tasa de incidencia ⁽³⁾.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

El melanoma afecta a personas de todas las edades, pero es más común en adultos de mediana edad y mayores. Además, se ha observado una mayor incidencia en personas de piel clara que se queman fácilmente con la exposición al sol, así como en personas con antecedentes familiares de melanoma.

La incidencia del melanoma cutáneo ha aumentado constantemente en las poblaciones blancas de todo el mundo desde la década de 1950, en relación con el aumento de la exposición a los rayos UV de la luz solar natural y el bronceado en interiores. La incidencia ha superado con creces a la de otros cánceres, lo que podría reflejar el sobrediagnóstico por el aumento de la detección precoz. La incidencia de melanoma es de aproximadamente 25 casos nuevos por 100 000 habitantes en Europa, 30 casos por 100 000 habitantes en los Estados Unidos y 60 casos por 100 000 habitantes en Australia y Nueva Zelanda. Desde mediados de la década de 1990 y principios de la década de 2000, la incidencia de melanoma ha ido disminuyendo en adultos jóvenes en los EE. UU. y Australia, lo que sugiere los beneficios de los programas de prevención primaria instaurados hace décadas. Las tasas de mortalidad han disminuido en las poblaciones blancas de países desarrollados aproximadamente desde 2013 debido al aumento de las terapias sistémicas efectivas para el melanoma avanzado. Sin embargo, no se ha observado una reducción de la mortalidad en las poblaciones no blancas o en las poblaciones de nivel socioeconómico más bajo ⁽⁴⁾.

Aunque en los últimos años se ha producido un aumento drástico de la incidencia de melanoma cutáneo en personas mayores de 60 años, especialmente en hombres en algunas partes de Europa, la tendencia general en Europa es un aumento global de la incidencia para todos los grupos de edad, y se prevé que siga aumentando durante las próximas décadas.

En Estados Unidos, el melanoma es una de las formas más comunes de cáncer entre adultos jóvenes y es más frecuente en personas de raza blanca. Según estimaciones de la American Cancer Society, se diagnosticarán alrededor de 106.110 nuevos casos de melanoma en los Estados Unidos en 2021, con aproximadamente 7.180 muertes relacionadas con esta enfermedad.

En Australia, donde la incidencia de melanoma es una de las más altas del mundo, se estima que alrededor de 16.000 nuevos casos de melanoma se diagnosticaron en 2020. Sin embargo, a pesar de tener una alta incidencia, Australia también ha sido líder en programas de concienciación sobre el cáncer de piel y medidas de prevención, lo que ha contribuido a una mayor conciencia pública sobre el riesgo del melanoma y ha ayudado a reducir las tasas de mortalidad en los últimos años.

En Europa, se estima que la incidencia de melanoma está aumentando, con tasas más altas en países del sur de Europa, como España e Italia, en comparación con países del norte de Europa. La European Cancer Information System (ECIS) estima que en 2020 se diagnosticaron alrededor de 1.100.000 nuevos casos de melanoma maligno en la Unión Europea (UE), con una tasa de incidencia ajustada por edad de aproximadamente 23 casos por cada 100.000 personas.

En América Latina y Asia, las tasas de melanoma suelen ser más bajas en comparación con regiones con una mayor exposición solar. Sin embargo, la incidencia de melanoma está aumentando en algunas áreas urbanas y entre grupos de población con estilos de vida occidentalizados y una mayor exposición al sol.

En España, el melanoma es uno de los cánceres de piel más comunes y su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas. Según datos del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, se estima que en 2020 se diagnosticaron alrededor de 7.800 nuevos casos de melanoma maligno en España, lo que representa aproximadamente el 4% de todos los casos nuevos de cáncer en el país.

La incidencia del melanoma en España varía según la región y la población estudiada, pero en general, se ha observado un aumento en la incidencia en todas las regiones del país. Este incremento se ha atribuido a varios factores, incluyendo una mayor exposición al sol debido a cambios en los estilos de vida y actividades al aire libre, así como la popularidad de las actividades de bronceado artificial ^(5,6).

1.3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El melanoma cutáneo es el resultado de la acumulación gradual de mutaciones genéticas que alteran la proliferación, la diferenciación y la muerte celular.

Los factores de riesgo del melanoma se pueden clasificar en tres grupos: genéticos, epigenéticos y ambientales. Los factores genéticos incluyen antecedentes familiares, piel Fitzpatrick tipo 1 o 2 (piel pálida que se quema fácilmente y nunca se broncea, y cabello rojo) y defectos en los mecanismos de reparación del ADN ⁽¹⁾.

Los factores etiológicos para el desarrollo del melanoma cutáneo están relacionados tanto con el cuerpo humano como con el medio ambiente ⁽⁷⁾.

RADIACIÓN ULTRAVIOLETA (UV)

La exposición a la radiación ultravioleta (tanto procedente de luz solar natural como de iluminación artificial) es el principal factor de riesgo para el desarrollo de melanoma. Aunque el espectro de luz UV incluye ondas electromagnéticas con longitud entre 200 y 400 nm, la radiación UVB con longitud de onda entre 290 y 320 nm es la más cancerígena para la piel, a través de su interacción directa mediante estrés oxidativo, que altera los melanocitos y también por un daño irreparable en los mecanismos de reparación del ADN, que da lugar a la aparición de numerosas mutaciones, induciendo la carcinogénesis con la transformación de células normales en células cancerosas.

FOTOTIPO DE PIEL

Las personas con fototipos de piel I y II tienen piel clara, cabello rubio o pelirrojo, muchas pecas y ojos azules y son más sensibles a la exposición a los rayos ultravioleta, motivo por el cual estos individuos están sujetos a un mayor riesgo de desarrollar melanoma de la piel debido a una menor resistencia a los rayos UVB.

NEVUS PIGMENTADOS

Los nevos pigmentados representan proliferaciones benignas de los melanocitos en la piel. Los nevos pigmentados generalmente permanecen sin cambios en tamaño y comportamiento o desaparecen durante la vida, pero aproximadamente el 33% de los melanomas se derivan directamente de nevos pigmentados. Las personas con múltiples nevos pigmentados de diferente color o forma, que con mayor frecuencia presentan fototipos de piel I y II, son más propensas a desarrollar melanoma cutáneo.

USO DE PLAGUICIDAS

Las personas que trabajan con herbicidas también son más propensas a desarrollar melanoma acral en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Los herbicidas más utilizados que provocan esta enfermedad son los siguientes: diclorprop, atrazina, propanil, paraquat, diquat, tiocarbamatos, alaclor, acetocloro, metolacoloro, imazetapir, pendimetalina y glifosato.

EXPOSICIÓN PROLONGADA AL SOL Y QUEMADURAS SOLARES

La exposición excesiva al sol, a los rayos UV y las quemaduras solares frecuentes, especialmente a una edad más temprana, aumentan significativamente el riesgo de desarrollar melanoma cutáneo, según declaración de la Organización Mundial de la Salud.

UBICACIÓN GEOGRÁFICA

La incidencia de melanoma cutáneo varía según la ubicación geográfica, con una incidencia más elevada en Australia y Nueva Zelanda. La mayor incidencia en Europa se produce en el norte de Europa y especialmente en Escandinavia, y la incidencia más baja se encuentra en Europa del Este y del Sur.

FACTORES GENÉTICOS

El melanoma cutáneo se desarrolla como resultado de la agrupación de múltiples anomalías genéticas de los melanocitos, con aumento de los mecanismos de proliferación celular y cese de la apoptosis como respuesta normal a ese daño en el ADN. Las mutaciones en varios genes son la principal fuerza impulsora de este proceso.

El primer gen que se altera específicamente en el 15-20% de los casos es el NRAS, cuya mutación es provocada por la exposición prolongada a la luz solar, en la forma nodular y en melanomas de mayor grosor (>1 mm).

La mutación en el gen BRAF es otra mutación que ocurre con frecuencia, apareciendo en alrededor del 50% de los casos. La quinasa BRAF desempeña un papel en la regulación de la vía de señalización entre la proteína quinasa activada por mitógenos y la quinasa regulada por señales extracelulares (MAP/ERK), que controla la división y diferenciación celular. Como resultado, se produce una división descontrolada de los melanocitos dando lugar al desarrollo de melanoma. Esta mutación se encuentra a menudo en

nevus displásicos que, una vez más, demuestra su papel en la carcinogénesis de la enfermedad. También se encuentra en células de melanoma que se someten a una exposición prolongada a la radiación UV.

El gen PTEN, que codifica una proteína supresora de tumores, es un tercer gen para el que las mutaciones pueden estar asociadas con el desarrollo de melanoma. Cuando se daña, la proteína supresora de tumores no puede cumplir su función y comienza la proliferación celular continua. Esta mutación se encuentra en el 10-20% de los pacientes con melanoma primario.

FACTORES HEREDITARIOS

Hay varios genes (CDKN2A, CDK4, POT1, ACD, TERF2IP, TERT, BRCA 1 y 2, BAP 1, MITF, TP53, XPC, XPD, XPA y PTEN) para los que se pueden heredar mutaciones y dar lugar a un melanoma hereditario.

El gen CDKN2A, localizado en el cromosoma 9, es un gen cuyo daño se asocia con un trastorno en el control de la división celular. Las mutaciones en CDKN2A son más comunes en pacientes con melanoma hereditario. Se encuentra en el 20% de las familias con antecedentes de melanoma cutáneo.

El gen CDK4 se encuentra en el cromosoma 12 y también participa en la regulación de la división celular. Las mutaciones de este gen se rastrean solo en casos aislados de melanoma cutáneo.

Las mutaciones en CDKN2A con pérdida de p14 dan lugar al melanoma cutáneo, pero también se encuentran en el carcinoma de páncreas. Esto explica por qué algunas familias tienen un mayor riesgo de desarrollar estas dos neoplasias. Las mutaciones en el gen somático TP53 que codifica la proteína 53 (p53) también dan lugar al desarrollo de melanoma hereditario. En su estado normal, p53 funciona como un supresor tumoral, permitiendo que las células dañadas se recuperen y detenga la progresión al cáncer. En el caso de las mutaciones genéticas, esta proteína es incapaz de ejecutar su función.

AFECCIONES INMUNOSUPRESORAS

El aumento del riesgo de melanoma se ha asociado con perturbación inmunitaria tras el trasplante de órganos sólidos o de células hematopoyéticas, otras inmunodeficiencias (p. ej, VIH) y algunas genodermatosis (p. ej., xeroderma pigmentoso), ya que la inmunosupresión continua desprotege al organismo de la aparición y progresión de muchos tumores sólidos

Por otra parte, la inmunosupresión sistémica con determinados fármacos, como ciclosporina o sirolimus en pacientes con trasplante renal da lugar a la inactivación de genes supresores tumorales como p53 y PTCH y a la activación de los protooncogenes H-ras, K-ras y N-ras.

CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA

Los pacientes con carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales y queratosis actínica tienen un mayor riesgo de desarrollar melanoma de piel. Lo más probable es que esto se deba a varios factores genéticos y a la exposición prolongada a la luz solar.

1.4. PREVENCIÓN

Las autoridades sanitarias recomiendan como medida principal la prevención primaria, dirigida a reducir la exposición a los rayos UV. En este sentido se han realizado campañas a nivel mundial de concienciación social sobre la necesidad de protección solar, no solo a través de la utilización de filtros solares de los protectores cosméticos, sino también de la importancia de la utilización de otros métodos complementarios,

como el uso de ropa protectora, sombreros y gafas, al igual que evitar el sol durante las horas pico de radiación ultravioleta. Se ha demostrado que el uso regular de protectores solares reduce la incidencia de cánceres de piel, incluido el melanoma, en un ensayo prospectivo aleatorizado realizado en Australia ⁽⁸⁾.

La concienciación pública sobre la importancia de la prevención y detección temprana del melanoma ha aumentado en España en los últimos años. Se han implementado campañas de salud pública para educar a la población sobre los riesgos del bronceado excesivo y la exposición al sol sin protección, así como la importancia de revisar regularmente la piel en busca de cambios sospechosos y consultar a un médico ante cualquier preocupación.

Como conclusión, se prevé que las muertes por melanoma continúen disminuyendo durante la próxima década, impulsadas tanto por las mejoras en la precisión diagnóstica (separar lo verdaderamente maligno de lo benigno), como la precisión pronóstica (determinar qué pacientes tendrán recurrencia de la enfermedad después de la extirpación quirúrgica y cuáles no) y la selección precisa de la terapia farmacológica en pacientes que se predice que tendrán recurrencia de la enfermedad. Estas mejoras estarán también respaldadas por herramientas diagnósticas y predictivas que integrarán las características clínico-patológicas clásicas del melanoma con el análisis multiómico del tumor, el microambiente tumoral y los factores del huésped, y se basarán en los avances en imágenes clínicas e histopatológicas perfeccionadas por programas de IA con grandes bases de datos. Sin embargo, la prevención de nuevos melanomas mediante la reducción de la sobreexposición a la radiación UV y la detección temprana de tumores más delgados con potencial letal o metastásico siguen siendo las dos intervenciones de salud pública más notables que reducirán la incidencia y la mortalidad del melanoma cutáneo.

1.5. DIAGNÓSTICO

La detección precoz del melanoma es fundamental para mejorar el pronóstico de la enfermedad, ya que el estadio del tumor es considerado uno de los principales factores determinantes del mismo, estimándose una supervivencia a los cinco años del 95-100% para el estadio I, frente a un 9-28% para el estadio IV ⁽⁹⁾. Los cambios en el tamaño, la forma, el color o la textura de un lunar nuevo o ya existente, suelen ser los primeros signos de advertencia de melanoma. Existen dos herramientas útiles como ayuda para el diagnóstico de lesiones cutáneas pigmentadas en la práctica general y que se recomiendan en campañas de prevención dirigidas a la población general:

- 1.- La regla ABCDE: Es la más conocida y se basa en ver las diferencias entre una posible lesión sospechosa y un lunar benigno. Frente a estos, un melanoma tiene forma **A**simétrica, **B**ordes irregulares y difíciles de delimitar, más de un **C**olor (azul, rojo, marrón, etc) y una distribución desigual de los mismos, un **D**íámetro mayor de 6mm y **E**volucionan en el tiempo, ya sea de tamaño, forma, color, elevación o aparecen otros síntomas como aparición de sangrado, picor o formación de costras ⁽¹⁰⁾.
- 2.- Lista de los 7 puntos de Glasgow: es una lista de síntomas y signos utilizada en campañas de educación sanitaria en el Reino Unido y consta de 7 criterios, 3 mayores y 4 menores. A cada uno de los criterios mayores se les asignan 2 puntos y a cada uno de los criterios menores se les asigna 1 punto. Se considera que una lesión es sospechosa si tiene 3 ó más puntos. Los criterios mayores son cambio de tamaño/lunar nuevo, cambio en la forma y cambio de color. Los criterios menores son: diámetro superior o igual a 7 mm., inflamación y cambios en la sensibilidad (picor y dolor ⁽¹¹⁾).

Una vez que se haya sospecha de melanoma, es necesario confirmar el diagnóstico. Al paciente se le debe realizar una anamnesis completa para identificar sintomatología que sugiera enfermedad diseminada y determinar antecedentes familiares y personales de melanoma y de exposiciones solares.

Esta fase inicial del diagnóstico se debe completar con una exploración física completa para detectar otros posibles melanomas acompañantes, evidencia de diseminación cutánea y/o ganglionar regional o sistémica.

Fotografiar el cuerpo entero del paciente y la dermatoscopia ayudan a diagnosticar el melanoma ⁽¹²⁾. La dermatoscopia, es una técnica no invasiva recomendada para mejorar la precisión del diagnóstico de las lesiones cutáneas hiperpigmentadas. Esta técnica necesita de una formación especializada, pero si es utilizada correctamente, permite reducir el número de lesiones benignas que son biopsiadas o extirpadas. La microscopía confocal de reflectancia, puede ser útil en lesiones difíciles de diagnosticar mediante inspección visual y dermatoscopia, como el lentigo maligno ⁽¹³⁾.

Las lesiones sospechosas deben confirmarse histológicamente mediante biopsia. El tipo de biopsia más recomendada es la biopsia escisional para la confirmación histológica del melanoma. Sin embargo, en lesiones grandes localizadas en zonas como la cara o extremidades, donde la biopsia puede producir alteraciones estéticas o funcionales importantes, se puede emplear una biopsia parcial (incisional), conociendo las limitaciones que esta ofrece para el diagnóstico correcto del melanoma, aunque no se ha demostrado una diferencia en la supervivencia con el tipo de biopsia (escisional, incisional, afeitado o sacabocados) ^(14,15).

En cuanto al diagnóstico molecular, la determinación del estado BRAF V600 se debe realizar de modo prioritario en pacientes con melanoma en estadio III o IV resecable o irresecable ya que su resultado va a condicionar el tratamiento farmacológico. Se recomienda además, la determinación del estado de C-KIT y NRAS en pacientes BRAF *wild type*. Recientemente se ha definido un subtipo con mutación NF1, pero se desconocen sus implicaciones clínicas, y se circunscribe su determinación al ámbito de la investigación como la determinación de PTEN Yyp16INK4 o MITF. No es obligatoria la determinación del ligando de muerte programada (PD-L1), ya que los casos negativos pueden responder a tratamientos anti-PD-1 ⁽¹⁰⁾.

1.6. CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN

Una vez realizada la biopsia es necesario clasificar el melanoma para posteriormente proceder a su estadificación. La clasificación se hace siguiendo las directrices de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su octava edición (clasificación TNM) ⁽¹⁶⁾. Para ello es necesario conocer las características del tumor (T), el número de ganglios afectados (N) y la presencia o no de metástasis (M). La estadificación del cáncer es una **pieza clave de información** que ayuda a determinar el tratamiento y a establecer el pronóstico de un paciente determinado.

Para determinar las características del tumor, es necesario que se mida el grosor tumoral en milímetros (índice de Breslow) que en la clasificación TNM es el factor pronóstico más importante. La mayor profundidad se asocia a un mayor riesgo de recurrencia y probabilidad de metástasis. También se debe comprobar la presencia o no de ulceración, es decir, la desaparición completa del epitelio, factor que empeora el pronóstico del melanoma.

Aunque el índice mitótico definido como, el número de mitosis por milímetro cuadrado, se desestimó como

factor predictor por su baja reproductibilidad y por la baja correlación intra e interobservador, se recomienda que aparezca en los informes de anatomía patológica, pero ya no influye en la clasificación TNM. Se considera un índice mitótico > de 2 mitosis /mm² como predictor de peor pronóstico⁽¹⁷⁾. Hay otras características que se determinan en la biopsia, que tampoco influyen en la clasificación TNM como, por ejemplo, el índice de Clark que evalúa los niveles de profundidad que alcanza el melanoma desde la epidermis hasta el tejido celular subcutáneo, la presencia de linfocitos infiltrantes del tumor, la invasión linfovascular etc, Estas características pueden ayudar a determinar el pronóstico de la enfermedad⁽¹⁵⁾.

La determinación de las características del tumor guía sobre la conveniencia o no de realizar biopsia del ganglio centinela que busca detectar la presencia de micrometástasis en los ganglios regionales. No hay un consenso generalizado en todas las guías de práctica clínica. Se recomienda siempre en estadios T2 a o superior^(10,18) (tabla 1). En el caso de estadios T1b es recomendado por la Guía de SEOM y ASCO^(10,18), pero en la Guía ESMO queda sometido a discusión dependiendo del riesgo que tenga el paciente. No se recomienda para estadios T1a, aunque puede discutirse, en este caso, en pacientes con 3 mitosis/mm², hay un margen profundo positivo o cuando el espesor de Breslow no se puede determinar de manera fiable.

Para la clasificación N es necesario determinar las metástasis en tránsito que se definen como un tipo de metástasis en el que el melanoma se disemina a través de un vaso linfático y comienza a crecer a más de 2 centímetros del tumor primario, pero antes de llegar al ganglio linfático más cercano. También debe determinarse la presencia o no de microsateletosis que se define como la presencia o no de micrometástasis adyacentes o profundas al tumor primario⁽¹⁵⁾.

Para detectar si hay o no metástasis, en los pacientes en el que hay sospecha se deben realizar pruebas de imagen y determinar la LDH sérica (lactato deshidrogenasa) que representa la carga tumoral: La LDH sérica elevada y las metástasis a distancia y lugar de la metástasis, son factores pronósticos independientes en pacientes con enfermedad en estadio IV.

La estadificación del melanoma se puede hacer de dos formas: utilizando los datos del examen del tejido extraído en la cirugía (etapa patológica) o en el caso de que no se pueda realizar la cirugía de inmediato al melanoma se le asigna una etapa clínica con los resultados obtenidos del examen físico, las biopsias y los estudios por imágenes. La etapa patológica proporciona una información más completa sobre el pronóstico del paciente con melanoma. La determinación del estado de la enfermedad condicionará el tratamiento del paciente⁽¹⁶⁾.

TABLA 1:
TNM melanoma (AJCC 8 edición)

CLASIFICACIÓN T		GROSOR (MM)	ULCERACIÓN
Tx		No aplicable	No aplicable
T0		No aplicable	No aplicable
Tis (in situ)		No aplicable	No aplicable
T1		<1 mm	Desconocido o no especificado
	T1a	<0.8 mm	Sin ulceración
	T1b	<0.8 mm	Con ulceración
		0.8-1 mm	Cono sin ulceración

CLASIFICACIÓN T		GROSOR (MM)	ULCERACIÓN
T2		1.01-2 mm	Desconocido o no especificado
	T2a		Sin ulceración
	T2b		Con ulceración
T3		2.01-4 mm	Desconocido o no especificado
	T3a		Sin ulceración
	T3b		Con ulceración
T4		>4 mm	Desconocido o no especificado
	T4a		Sin ulceración
	T4b		Con ulceración
CLASIFICACIÓN N		N GANGLIOS AFECTOS	EN TRÁNSITO Y/O SATELITISIS
Nx		No evaluado	No
N0		0	No
N1			
	N1a	1 clínicamente oculta	No
	N1b	1 clínicamente detectada	No
	N1c	No ganglios afectados	Si
N2			
	N2a	2-3 clínicamente oculta	No
	N2b	2-3 al menos 1 clínicamente detectada	No
	N2c	1 clínicamente oculta o clínicamente detectada	Si
N3			
	N3a	≥ 4clínicamenteocultas	No
	N3b	>4clínicamente ocultas, o al menos 1 clínicamente detectados o conglomerado adenopático	No
	N3c	>2clínicamente ocultas o clínicamente detectadas y/o conglomerado adenopático	Si
CLASIFICACIÓN M		LOCALIZACIÓN	NIVEL SÉRICO DE LDH
M0		Sin evidencia de metástasis a distancia	No aplicable
M1a		Metástasis a distancia en piel, tejidos blandos incluido músculo y /o metástasis ganglionar no regional	M1a: No registrado o no especificado M1a (0) normal M1a (1) elevada
M1b		Metástasis pulmonar con o sin afectación M1a	M1B: No registrado o no especificado M1b (0) normal M1b (1)elevada
M1c		Metástasis visceral sin afectar SNC con o sin afectación M1a o M1b	M1C: No registrado o no especificado M1c (0) normal M1c (1)elevada
M1d		Metástasis en SNC con o sin M1a,M1b,M1c	M1d: No registrado o no especificado M1d (0) normal M1d (1)elevada

TABLA 2:
TNM Estadificación clínico-patológico (AJCC 8 edición)

ESTADIAJE CLÍNICO				ESTADIAJE PATOLÓGICO			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
					T1b	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
	T2a	N0	M0				
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0		T4b	N0	M0
III	Cualquier T	≥N1	M0	IIIA	T1a/b-T2a	N1a,N2a	M0
				IIIB	T0	N1b,N1c	M0
					T1a/b,T2a	N1b/c,N2b	M0
					T2b,T3a	N1a/b/c,N2a	M0
				IIIC	T0	N2b/c,N3b/c	M0
					T1a/b,T2a/b,T3a	N2c,N3a/b/c	M0
					T3b,T4a	Cualquier N2,N3	M0
					T4b	N1a/b/c,N2a/b/c	M0
				IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N		IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

1.7. TRATAMIENTO

El tratamiento y manejo de un paciente con melanoma cutáneo se basa en el estadio de la enfermedad.

1.7.1. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El tratamiento neoadyuvante con inmunoterapia no se encuentra disponible en nuestro país al ser bastante novedoso.

El ensayo Fase III, NADINA, en el que se incluyeron 423 pacientes en estadio III resecable se randomizaron a dos grupos de tratamiento: uno con ipilimumab más nivolumab seguido de cirugía (n=212) contra otro grupo de tratamiento con cirugía primero seguida de 12 ciclos de nivolumab (n=211). Los resultados demostraron que el tratamiento neoadyuvante con ipilimumab más nivolumab seguido de cirugía resultó en una supervivencia libre de eventos más prolongada (83.7 % a los 12 meses) que la cirugía seguida de nivolumab adyuvante (57.2 % a los 12 meses) ⁽¹⁹⁾.

1.7.2. TRATAMIENTO ADYUVANTE

ESTADÍOS LOCALIZADOS ⁽²⁰⁾

El tratamiento del melanoma dependerá de la estadificación y la presencia de determinados marcadores. Para ello, siempre que sea factible, se debe realizar una biopsia escisional, es decir, que implique la extracción íntegra de la lesión. Esta biopsia se realiza con el objetivo de ser la cirugía definitiva del tumor primario. Una vez realizado el estudio anatomopatológico, se procede a la ampliación de márgenes, cuya profundidad dependerá del índice de Breslow.

TABLA 3.
Márgenes quirúrgicos recomendados para la resección en función del Índice de Breslow

ESTADIO TUMORAL T	BRESLOW (MM)	MÁRGENES QUIRÚRGICOS RECOMENDADOS
Melanoma in situ (pTis) cN0M0	No aplicable	0,5-1 cm
pT1cN0M0	≤ 1 mm	1 cm
pT2cN0M0	1 – 2 mm	1 - 2 cm
pT3 a pT4bcN0M0	> 2 mm	2 cm

La biopsia del ganglio centinela (BGC) se realiza en aquellos tumores mayores de 0,75mm con ulceración, índice mitótico ≥ 1 mitosis/mm² e invasión linfovascular. En caso de que la BGC sea positiva, pero sin afectación ganglionar clínica, no se realiza linfadenectomía, si no que se evalúa la necesidad o no de adyuvancia. En caso de que BGC positiva y afectación ganglionar clínica, sí se realiza linfadenectomía.

En el momento en que tenemos ganglios afectados, estamos hablando de un estadio III por lo que el riesgo de recurrencia es mayor y estaría indicada la adyuvancia.

a) Adyuvancia con Radioterapia ⁽²⁾

Se puede considerar radioterapia (RT) en el tumor primario cuando no se puede hacer la ampliación de márgenes. La RT en ganglios no está recomendada puesto que aumenta la toxicidad (ej linfedema) sin aumento de supervivencia libre de progresión (SLP) o supervivencia global (SG).

b) Adyuvancia sistémica ^(2,20)

Indicada en estadios III y IV **tras resección completa**. La elección de unos fármacos u otros va a venir determinada por el estatus de la mutación BRAF.

MELANOMA CON BRAF WILD TYPE

En estos pacientes, la adyuvancia se basa en los inhibidores de los puntos de control inmunitario que actúan en la vía de PD-1 y PD-L1.

TABLA 4.
Inmunoterapia utilizada en adyuvancia

FÁRMACO	POSOLOGÍA	INDICACIÓN	DURACIÓN DE TRATAMIENTO	ESTADO DE FINANCIACIÓN (Febrero 2025)
Nivolumab (21,22)	240 mg/2 semanas o 480 mg/4 semanas. Adolescentes desde 12 años y <50 kg): 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas	Estadio IIB o IIC o estadio III o IV resección completa	1 año	Estadios IIIC, IIID o IV resección completa
Pembrolizumab (23,24)	200 mg/3 semanas o 400 mg/6 semanas. Adolescentes desde 12 años: 2 mg/kg (máximo de 200 mg) cada 3 semanas	Estadios IIB, IIC o III resección completa	1 año	Estadios IIB, IIC, IIIC o IIID resección completa

MELANOMA CON BRAF MUTADO

La mutación más habitual es V600E. En estos casos, se utilizarán tratamientos dirigidos a la misma combinados con inhibidores de MEK.

TABLA 5.
Terapia dirigida utilizada en adyuvancia

FÁRMACO	POSOLOGÍA	INDICACIÓN	DURACIÓN DE TRATAMIENTO	ESTADO DE FINANCIACIÓN (Febrero 2025)
Dabrafenib + Trametinib (25,26,27,28)	Dabrafenib: 150 mg cada 12 horas Trametinib: 2 mg cada 24 horas	Estadio III, tras una resección completa	1 año	No incluida
Encorafenib + Binimetinib	Encorafenib 450mg cada 24 horas Binimetinib 45mg cada 12 horas	Estadio IIB y IIC tras una resección completa	1 año	Es ensayo clínico fase III (COLUMBUS-AD) ⁽²⁹⁾

Al no disponer de financiación para la terapia dirigida, actualmente el tratamiento del melanoma adyuvante en España son los inhibidores de los puntos de control inmunitario, independientemente del status BRAF.

1.7.3. TRATAMIENTO METASTÁSICO

A) TRATAMIENTO EN ENFERMEDAD METASTÁSICA RESECABLE ⁽³⁰⁾

Los pacientes con metástasis no viscerales (tejidos blandos o ganglios distantes) tienen un mejor pronóstico que los pacientes con metástasis viscerales. La piel, el tejido subcutáneo y los ganglios linfáticos distantes representan los sitios más comunes de metástasis a distancia (60% de los pacientes). La cirugía en este tipo de pacientes no conlleva un aumento de la morbilidad, por lo que se recomienda realizarla tanto con intención curativa como paliativa.

En los pacientes con enfermedad oligometastásica, la escisión quirúrgica puede producir ocasionalmente un beneficio duradero. Las metástasis viscerales más frecuentes en el melanoma son las pulmonares, que

representan el 15-35% de los casos. Normalmente son pacientes asintomáticos que presentan metástasis únicas o en pequeño número. En estos casos, la cirugía constituye el tratamiento de elección. Las metástasis abdominales también son frecuentes en el melanoma, pero sólo las esplénicas, adrenales y gastrointestinales serán candidatas a cirugía. Finalmente, el 8-15% de los pacientes presenta metástasis en el SNC, porcentaje que aumenta hasta el 50 o el 80% entre los pacientes fallecidos por melanoma metastásico. Las opciones terapéuticas locales frente a las metástasis en el SNC son la resección quirúrgica, la radioterapia craneal o la radiocirugía estereotáctica. La resección quirúrgica se puede realizar en una minoría de pacientes y, en la mayoría de las ocasiones, con una finalidad únicamente paliativa.

En cuanto a la terapia sistémica adyuvante tras la resección completa de las metástasis: el único estudio de adyuvancia que incluyó a pacientes en estadio IV resecable fue el CheckMate-238, en el que se comparaba nivolumab con ipilimumab. Gracias a este estudio, Nivolumab tiene indicación para el tratamiento adyuvante en pacientes con estadios IV resecable que hayan sido sometidos a resección completa.

B) TRATAMIENTO EN ENFERMEDAD METASTÁSICA IRRESECABLE ^(30,31)

El melanoma maligno (MM) metastásico irresecable se caracteriza por su mal pronóstico. El nivel de LDH sérico, el número y la localización de las metástasis son los principales factores pronóstico.

En el MM metastásico irresecable o diseminado, el tratamiento de elección es la *terapia sistémica*. La terapia sistémica inicial es la inmunoterapia (checkpoints inhibitors) y la terapia molecular dirigida. En el caso de pacientes con mutación de BRAF se utiliza la terapia dirigida y la inmunoterapia en segunda línea mientras que en ausencia de mutación de BRAF se utiliza la inmunoterapia. Ambas opciones de tratamiento han demostrado un beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) con respecto al tratamiento con quimioterapia. Hoy en día, la quimioterapia se considera una opción para pacientes que han progresado a estos nuevos fármacos.

La terapia dirigida consiste en la combinación de un inhibidor de BRAF (iBRAF) y un inhibidor de MEK (BRAF/MEKi). La inmunoterapia, por su parte, está basada en los fármacos anti-PD1 administrados en monoterapia (pembrolizumab o nivolumab) o en la combinación de nivolumab con ipilimumab (anti-CTLA4).

La radioterapia paliativa estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras.

Para la elección del tratamiento se tienen en cuenta algunos factores como:

- la presencia de mutaciones (BRAF)
- el estado funcional o performance status (PS) o la comorbilidad del paciente

1) PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO SISTÉMICO

► Inmunoterapia: Inhibidores de puntos control inmunitario (checkpoint inhibitors)

Aunque sigue sin haber marcadores predictivos de respuesta, para los pacientes sin mutación BRAF V600 (BRAF wild type) se recomienda la inmunoterapia. Destacan:

- Nivolumab
 - Pembrolizumab
 - Nivolumab + Ipilimumab
- } Anti-PD-1
- Anti-PD-1 + Anti-CTLA4

► En monoterapia:

a) Anticuerpos anti-PD-1: Nivolumab y Pembrolizumab

PD-1 es un receptor expresado en las células T activas que actúa como punto de regulación del sistema inmunitario. PD-1 se une a sus ligandos (PD-L1 y PD-L2), que están presentes en todas las células nucleadas, incluidas, entre otras, las células malignas, causando inmunosupresión y evitando que el sistema inmunitario sea capaz de actuar contra estas células tumorales. Nivolumab y pembrolizumab son anticuerpos monoclonales que actúan uniéndose a PD-1, y han demostrado tener una gran actividad clínica en pacientes con melanoma avanzado.

Tanto nivolumab como pembrolizumab han ampliado la mediana de la SG a más de 30 meses en comparación con los regímenes de quimioterapia, con una menor frecuencia y gravedad de los efectos secundarios.

La eficacia de pembrolizumab en el tratamiento del melanoma avanzado se basa fundamentalmente en los ensayos clínicos pivotaes fase III Keynote-006 y -002.

La eficacia de nivolumab en el tratamiento del melanoma avanzado se basa fundamentalmente en los estudios CheckMate066 y CheckMate037.

La elección entre pembrolizumab y nivolumab en primera línea de tratamiento se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

► Combinación de inmunoterapia:

a) Nivolumab con ipilimumab

En el tratamiento del melanoma metastásico, la administración conjunta de ipilimumab y nivolumab (ensayo clínico CheckMate-067) ha demostrado tener mayor eficacia que cualquiera de los fármacos en monoterapia, a expensas de producir un aumento importante de la toxicidad. La combinación demostró una tasa de SG a 5 años sin precedentes del 52% y, más recientemente, una tasa de SG a 6,5 años del 49% en pacientes con melanoma avanzado.

La combinación nivolumab con ipilimumab está financiada por el sistema nacional de salud (SNS) para la siguiente indicación: tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en pacientes adultos con baja expresión de PD-L1 $\leq 1\%$ en el tumor o con metástasis cerebrales no activas o melanoma uveal.

b) Relatlimab con nivolumab

Otra combinación de inmunoterapia es relatlimab con nivolumab para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos con expresión de PD-L1 $< 1\%$ en las células tumorales (resolución expresa de *NO financiación por el SNS con fecha de 01/02/2025*). En el estudio Relativity-047⁽³²⁾ se observó una mejora estadísticamente significativa en la SLP, con una mediana de SLP de 10,12 meses en el grupo de nivolumab en combinación con relatlimab en comparación con 4,63 meses en el grupo de nivolumab. Sin embargo, los resultados observados para la SG no fueron estadísticamente significativos. El tratamiento combinado de nivolumab-relatlimab no alcanzó la mediana de SG (NA; IC 95%, 34,2-NA), mientras que la mediana de SG para la monoterapia con nivolumab fue de 34,1 meses (IC 95%, 25,2-NA) (HR 0,80; IC 95%, 0,64;1,01; p = 0,0593).

Relatlimab es un anticuerpo antigén 3 de activación de los linfocitos (LAG-3). La combinación de nivo-

lumab (anti-PD-1) y relatlimab (anti-LAG-3) da lugar a un aumento de la activación de linfocitos T en comparación con la actividad de cualquiera de los dos anticuerpos por sí solos. El bloqueo de LAG-3 potencia la actividad antitumoral del bloqueo de PD-1, inhibiendo el crecimiento tumoral y favoreciendo la regresión del tumor.

c) Pembrolizumab con ipilimumab a dosis bajas.

Otra combinación interesante para el futuro es la combinación de pembrolizumab con ipilimumab a dosis bajas en pacientes previamente tratados con anti-PD1 (Ensayo KEYNOTE-029).

TABLA 6:

Esquemas 1ª línea tratamiento con Inmunoterapia en pacientes BRAF wild type

ESQUEMA*	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD
Nivolumab monoterapia ⁽³³⁾	Nivolumab	3 mg/kg (240 mg dosis máxima)	1	c/14 días
		6 mg/kg (480 mg dosis máxima)	1	c/28 días
Toxicidad: neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis e insuficiencia renal, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal, diabetes, erupción cutánea, miocarditis, nefritis, insuficiencia renal.				
Pembrolizumab monoterapia ⁽³⁴⁾	Pembrolizumab	2 mg/kg (200 mg dosis máxima)	1	c/ 21 días
Toxicidad: tos, neumonitis, rash/prurito, hipotiroidismo, hipertiroidismo, pancreatitis, nefritis, insuficiencia adrenal, hipofisitis, diabetes, miositis, anemia, encefalitis.				
Si PD-L1 ≤1 % o con metástasis cerebrales no activas o melanoma uveal				
Nivolumab + Ipilimumab ⁽³⁵⁾	Nivolumab	1 mg/kg		3 mg/kg (240 mg dosis máxima) c/14 días
				6 mg/kg (480 mg dosis máxima) c/28 días
	Ipilimumab	3 mg/kg		
Toxicidad: neumonitis, colitis, diarrea, hepatitis, nefritis e insuficiencia renal, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal, diabetes, erupción cutánea/prurito, miocarditis, nefritis, insuficiencia renal, neuropatía motora.				
* Otros esquemas con Inmunoterapia en melanoma metastásico son: doblete de inmunoterapia de Pembrolizumab/dosis bajas de Ipilimumab (ensayo KEYNOTE-029) (36), Nivolumab+Relatlimab (ensayo RELATIVITY-047: no financiado por SNS) (32,37).				

► **Terapia molecular dirigida: inhibidores de BRAF/MEK en pacientes con mutación BRAF**

El descubrimiento de las mutaciones en el melanoma ha permitido el desarrollo de terapias contra dianas específicas. El gen BRAF (V-RAF homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino) es el que alberga mutaciones con mayor frecuencia en el melanoma cutáneo (aproximadamente un 40-60 % de los melanomas). Las mutaciones oncogénicas en BRAF provocan una activación de la ruta RAF-MEK que estimula la proliferación celular y la inactivación de la apoptosis. Las mutaciones en BRAF observadas más frecuentemente en melanoma son la V600E (74-90 %), V600K (15-25 %), V600R y V600D.

En pacientes portadores de la mutación driver localizada en V600 en el gen BRAF, se utilizarán en primera línea tratamientos dirigidos a la misma combinados con inhibidores de MEK (BRAF/MEKi) y la inmunote-

rapia. Los estudios de secuenciación de tratamientos sugieren que comenzar con inmunoterapia seguido de BRAF/MEKi debería ser la opción preferida para la mayoría de los casos. La excepción serían los pacientes con un crecimiento tumoral muy rápido, en los que se podría comenzar con un BRAF/MEKi, seguido de inmunoterapia ⁽³⁸⁾.

Las combinaciones de fármacos (BRAF/MEKi) financiadas por el SNS son:

a) Dabrafenib con trametinib:

Dabrafenib en monoterapia (ensayo Break-3) o en combinación con trametinib (MEK115306 y MEK116513) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600.

b) Encorafenib con binimetinib:

Encorafenib en combinación con binimetinib está indicado en adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600. La eficacia de encorafenib en asociación con binimetinib está avalada por el ensayo de registro Columbus.

c) Vemurafenib con cobimetinib:

Cobimetinib está indicado en combinación con vemurafenib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con una mutación BRAF V600. *Estudio GO28141 (coBRIM)*.

TABLA 7:

Combinación de fármacos (BRAF/MEKi) en melanoma no resecable o metastásico

FÁRMACO	POSOLÓGÍA
Dabrafenib + Trametinib	Dabrafenib 150 mg cada 12 horas Trametinib 2 mg cada 24 horas
Encorafenib + Binimetinib	Encorafenib 450mg cada 24 horas Binimetinib 45mg cada 12 horas
Vemurafenib + cobimetinib	Vemurafenib 960 mg cada 12 horas Cobimetinib 60 mg cada 24 horas

La elección de una combinación u otra se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia y según el perfil de toxicidades.

2) LÍNEAS POSTERIORES DE PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO SISTÉMICO

► Quimioterapia citotóxica

Los beneficios de la inmunoterapia y del tratamiento molecular dirigido han llevado a los agentes citotóxicos al ámbito de rescate.

La quimioterapia citotóxica se puede utilizar en pacientes que no son candidatos a inmunoterapia y terapia dirigida debido a progresión de una terapia anterior, toxicidad inaceptable o comorbilidades del paciente.

Los agentes citotóxicos recomendados en melanoma metastásico irreseccable incluyen: dacarbazina, fotemustina, fármacos o esquemas que, aunque carecen de la indicación en melanoma, son utilizados en mayor o menor medida en nuestro entorno, como temozolomida, paclitaxel, carboplatino/paclitaxel, cisplatino/vinblastina/dacarbazina (CVD).

a) Dacarbazina (DTIC) ⁽³⁹⁾: está aprobado tanto por la EMA como por la FDA para el tratamiento del MM metastático de primera línea de la enfermedad avanzada, gracias a un ensayo en fase II no aleatorizado en el que demostró su superioridad respecto al tratamiento de soporte. En dicho estudio se demostró una tasa de respuesta (TRO) del 15-20% y una supervivencia mediana de unos 6 meses. Sin embargo, en otros ensayos clínicos con asignación aleatoria más recientes se observa una TRO a DTIC de un 7,2-7,5%, y un tiempo mediano a la progresión de 2 meses.

Dosis: 200-250 mg/m² durante 5 días cada 3 semanas iv durante 30 minutos. También es posible administrar 850 mg/m² el primer día y después una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

No es necesario reducir la dosis en insuficiencia renal y hepática.

Efectos adversos: alteraciones gastrointestinales (anorexia, náuseas y vómitos) y trastornos hematológicos como anemia, leucopenia y trombocitopenia.

b) Temozolomida (TMZ): es un agente alquilante cuyo metabolito activo es el mismo que el de la DTIC. Las ventajas potenciales de la TMZ se basan en su administración oral, con una biodisponibilidad de casi el 100%, su capacidad de penetrar en el SNC (beneficiosa para pacientes con metástasis en el SNC) y su buen perfil de toxicidad. En el único ensayo clínico aleatorizado publicado que comparó DTIC y TMZ, los resultados obtenidos fueron similares tanto en la TRO como en la SG; sin embargo, la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente superior con TMZ.

c) Fotemustina ⁽⁴⁰⁾: es otro agente alquilante perteneciente a la familia de las cloroetilnitrosoureas. Su elevada liposolubilidad favorece el paso a través de la barrera hematoencefálica y su actividad en localizaciones cerebrales.

Los resultados del ensayo en fase III frente a DTIC demuestran que el tratamiento con fotemustina se asocia a una mejora significativa de la TRO en comparación con DTIC, pero no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas ni en el tiempo hasta la progresión ni en la SG. La EMA ha autorizado el uso de la fotemustina en monoterapia para el tratamiento del melanoma metastásico diseminado, incluidas las localizaciones cerebrales. Dosis: 100 mg/m² en perfusión intravenosa de 1 hora, protegido de la luz. El tratamiento comprende:

- Inducción: 1 ciclo de 100 mg/m² semanales, días 1,8 y 15 en 1 hora de infusión, seguido de 5 semanas de descanso.
- Mantenimiento: 100 mg/m² cada tres semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Insuficiencia renal: no se precisan ajustes de dosis, ya que fotemustina no es eliminada en la orina.

Insuficiencia hepática: espaciar las dosis en función de las pruebas de función hepática.

Efectos adversos: toxicidad hematológica (anemia, trombocitopenia y leucopenia) y trastornos gastrointestinales (náuseas y vómitos en las 2 horas que siguen a la administración, diarrea y dolor abdominal), trastornos hepatobiliares.

d) Taxanos: paclitaxel figura como una opción en las guías de tratamiento National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023). Sin embargo, las tasas de respuesta al paclitaxel y docetaxel son relativamente bajas (6-18%).

e) Nitrosoureas, los alcaloides de la vinca y los platinos han sido también utilizados en el melanoma metastático, sin demostrar superioridad sobre DTIC.

f) **Quimioterapia combinada:** en un esfuerzo para mejorar las respuestas a la QT, también se han estudiado varias combinaciones de fármacos. Una de ellas es la combinación de carboplatino con paclitaxel, se sugiere como alternativa en las guías NCCN en comparación con la monoterapia semanal con paclitaxel, la combinación sólo aumenta la toxicidad sin mejorar la respuesta ni la SG.

► **Terapia con virus oncolíticos: Talimogen Laherparepvec (T-VEC)** ⁽⁴¹⁾

T-VEC es una inmunoterapia oncolítica derivada del virus herpes simple 1 (VHS-1). T-VEC ha sido modificado para replicarse dentro del tumor y producir la proteína estimuladora inmune GM-CSF. Causa la muerte de las células tumorales y la liberación de antígenos derivados del tumor.

Se cree que junto con GM-CSF, promoverá una respuesta inmunitaria antitumoral sistémica y una respuesta de los linfocitos T efectores.

Constituye una opción de tratamiento para los pacientes poco sintomáticos y en estadio IV M1a, es decir, con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis viscerales. Sin embargo, para pacientes que precisen un tratamiento de inicio rápido, muy sintomáticos, y/o pacientes con un elevado riesgo de progresión, se prefieren otras alternativas terapéuticas.

Indicación: está indicado para el tratamiento de adultos con melanoma irreseccable metastásico (estadio IIIB, IIIC y IVM1a) con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis viscerales (pacientes con carga baja de enfermedad y lesiones inyectables). Tiene una resolución expresa de *NO financiación por el SNS con fecha de 01/03/2018*.

Dosis: el volumen de T-VEC a inyectar en cada lesión depende del tamaño de la misma. La dosis inicial recomendada es de un máximo de 4 ml de T-VEC a una concentración de 10^6 (1 millón) UFP/ml. En las dosis posteriores se deben administrar hasta un máximo de 4 ml de T-VEC a una concentración de 10^8 (100 millones) UFP/ml. La segunda dosis, primera de 10^8 (100 millones) UFP/ml, se administra tres semanas después del tratamiento inicial, y las siguientes, cada dos semanas.

Efectos adversos: fatiga, escalofríos, pirexia, náuseas, síndrome pseudogripal, dolor en el lugar de la inyección y vómitos. La mayoría de los efectos adversos se resuelven dentro de las siguientes 72 horas y son de intensidad leve a moderada.

TABLA 8:
Esquema resumen tratamiento melanoma metastásico

ESTATUS MUTACIONAL BRAF	PRIMERA LÍNEA	LÍNEAS POSTERIORES
BRAF WILD TYPE	Nivolumab monoterapia	Quimioterapia citotóxica
	Pembrolizumab monoterapia	
	Nivolumab + Ipilimumab si PD-L1 ≤ 1 %	
BRAF MUTADO	Terapia dirigida con inhibidores de BRAF/MEK: <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib/trametinib • Vemurafenib/cobimetinib • Encorafenib/binimetinib 	Inmunoterapia Quimioterapia citotóxica

C) TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES DEL MELANOMA ^(31,32)

Las metástasis cerebrales son muy frecuentes en el melanoma avanzado y constituyen una necesidad no cubierta.

Las modalidades de tratamiento incluyen cirugía, radioterapia y terapias sistémicas y dependen de la carga de la enfermedad intracraneal y de los síntomas asociados:

1. Los pacientes con alta carga de enfermedad intracraneal asociada con los síntomas requerirán terapias locales dirigidas al cerebro como la radiación.
2. Las metástasis cerebrales asintomáticas, de menor volumen y/o los pacientes con una alta carga de enfermedad extracraneal requerirán el inicio de la terapia sistémica.
3. Muchos pacientes que presentan metástasis cerebrales necesiten terapias sistémicas y terapia local dirigida al cerebro.

a) Terapia sistémica

- Se puede considerar la terapia sistémica única como opción de tratamiento inicial en pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas de < 3cm que no requieren corticosteroides y que no han recibido terapia sistémica previa.
- Inmunoterapia: Ipilimumab más nivolumab (ensayo CheckMate-204) en pacientes con metástasis cerebrales de hasta 3 cm y sin síntomas neurológicos, muestra una tasa de RC y RP del 21 y el 33%, respectivamente. Dosis: Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas x 4 dosis (fase inducción) seguidas de Nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas (fase de mantenimiento) hasta la progresión. El principal problema es la toxicidad: el 52% de los pacientes experimentó toxicidad de grados 3-4, y se interrumpió el tratamiento en el 25% de ellos.
- Para pacientes con mutación BRAF V600, se puede considerar la terapia combinada con inhibidores de BRAF/MEK para pacientes sintomáticos seleccionados que no hayan recibido terapia BRAF/MEK previamente. Los inhibidores BRAF/MEK producen un índice de respuesta intracraneal alto, sin embargo, la SLP es más corta que los datos informados para la enfermedad extracraneal o múltiples metástasis cerebrales que no resisten la terapia local.

b) Corticoesteroides: se requieren para el tratamiento de los síntomas. Se recomienda la dosis mínima posible para controlar los síntomas con un plan de reducción gradual si la enfermedad intracraneal responde al tratamiento.

c) Los pacientes que se someten a resección de metástasis cerebrales pueden ser considerados para radiación adyuvante, y en caso de que no haya evidencia de enfermedad, pueden ser considerados para terapia adyuvante sistémica.

D) TRATAMIENTO DEL MELANOMA UVEAL METASTÁSICO

El melanoma uveal es la neoplasia maligna intraocular primaria más común que se observa en adultos, pero solo representa alrededor del 3 % de todos los melanomas.

Surge de los melanocitos del plexo coroideo, el cuerpo ciliar y el iris siendo el hígado es el sitio más común de metástasis del melanoma uveal.

Las mutaciones patogénicas más comunes:

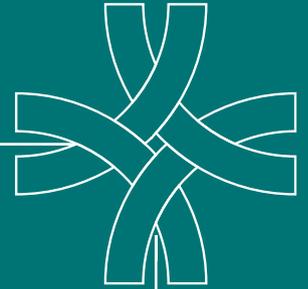
- A diferencia del melanoma cutáneo, el melanoma uveal no suele tener mutación BRAF.
- Se observaron mutaciones de GNA11 en el 32 % de los melanomas uveales primarios y en el 57 % de las lesiones metastásicas.
- Se observaron mutaciones de GNAQ en el 45 % de las lesiones primarias y en el 22 % de las lesiones metastásicas.
- El riesgo de enfermedad metastásica distante también está asociado con características específicas y alteraciones genéticas como la mutación EIF1AX (riesgo bajo), la mutación SF3B1 (riesgo medio) y BAP1 (riesgo alto).

Tebentafusp es el tratamiento financiado por el SNS para el melanoma uveal irreseccable o metastásico en pacientes adultos con antígeno leucocitario humano (HLA)-A*02:01 positivo.

Tebentafusp (medicamento huérfano) ha sido autorizado en el MU irreseccable o metastásico en pacientes adultos con antígeno leucocitario humano (HLA)-A*02:01 positivo, en base a los resultados del ensayo clínico pivotal 202 de fase III, aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico que compara tebentafusp en monoterapia con el tratamiento de elección del investigador (grupo de control: pembrolizumab, ipilimumab o dacarbazina) en pacientes sin tratamiento previo.

La SG a 1 año fue significativamente mayor en el grupo de tebentafusp frente al grupo de control (73,2 vs. 58,5%). Estos resultados están en línea con los resultados del estudio 102 de tebentafusp en líneas posteriores de tratamiento, mediana de SG para tebentafusp de 16,8 meses (IC 95%: 12,9, 21,3) después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 20 meses. Un 88% de los pacientes habían recibido inmunoterapia previa y el 89% un anti-PD-L1.

Los efectos adversos más frecuentes e importantes con tebentafusp son el síndrome de liberación de citocinas y la toxicidad cutánea aguda. Otras reacciones adversas frecuentes son: erupción cutánea, pirexia, prurito, astenia, náuseas, escalofríos, dolor abdominal, edema, hipotensión, sequedad de piel, cefalea y vómitos y las anomalías de laboratorio más frecuentes ($\geq 50\%$) son: disminución del recuento de linfocitos, aumento de la creatinina, aumento de la glucosa, aumento de las enzimas hepáticas (ALT y AST), disminución de la hemoglobina y disminución del fosfato. No se informaron muertes relacionadas con el tratamiento. En cuanto a la calidad de vida, no se encontraron diferencias con tebentafusp frente al control ⁽⁴²⁾.



PARTE 2

**TUMORES
CUTÁNEOS
NO MELANOMAS**



2.1. INTRODUCCIÓN

La incidencia de los cánceres de piel está aumentando en todo el mundo ⁽⁴³⁾, como consecuencia de la exposición crónica a la luz solar, los cambios climáticos y las condiciones individuales y sociales. En su conjunto, los cánceres de piel incluyen el melanoma cutáneo (MC) y el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) ⁽⁴⁴⁾, que está representado principalmente por el carcinoma basocelular (CB) y el carcinoma células escamosas (CCE). Un capítulo peculiar en el contexto de los cánceres cutáneos lo representa el carcinoma de células de Merkel (CCM), históricamente clasificado entre los tumores neuroendocrinos, aunque su comportamiento se asemeja, en la mayoría de los casos, al del MC por la alta propensión a colonizar los ganglios linfáticos.

El CCNM se origina a partir de células epidérmicas y muestra una epidemiología común (por ejemplo, mayor prevalencia en sujetos caucásicos). Por otro lado, el CCM se origina a partir de células de Merkel y su frecuencia aumenta en zonas geográficas ecuatoriales, especialmente entre sujetos de etnia blanca. La patogénesis del CB, el CCE y el CCM es multifactorial, pero la exposición de la piel a carcinógenos físicos es el factor de riesgo más prevalente. De hecho, la radiación ultravioleta (RUV) tiene el potencial de impulsar directamente la transformación maligna de las células progenitoras. Otros factores de riesgo para el desarrollo de CB y CCE incluyen enfermedades concurrentes, (por ejemplo, la psoriasis), la exposición crónica al virus del papiloma humano, la inmunosupresión inducida por fármacos en pacientes trasplantados y los agentes dirigidos para el tratamiento de otros tipos de cáncer. Varios estudios también han demostrado que un estatus socioeconómico bajo influye positivamente en el desarrollo de CCNM. La integración del poliomavirus de células de Merkel en el genoma de las células tumorales es un acontecimiento común en el CCM, y se han dilucidado las características moleculares que conducen a la transformación maligna de las células de Merkel inducida por el poliomavirus. La desregulación de la vía WNT/Hedgehog se ha descrito como un mecanismo fundamental en el desarrollo del CB, mientras que el CCE y el CCM se caracterizan por una elevada carga de neoantígenos. El conocimiento de los acontecimientos básicos que impulsan el CCNM ha proporcionado la base para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que incluyen tanto agentes dirigidos como inmunoterapia.

LA PIEL NORMAL Y LOS MECANISMOS DE LA CARCINOGENÉISIS

La piel normal está constituida por diferentes capas: la epidermis, la papila, la dermis reticular y la grasa subcutánea. La epidermis está compuesta por cuatro subcapas con funciones diferentes, entre ellas el estrato córneo, que ejerce una función de barrera y protege a las demás capas. Además, los melanocitos del estrato basal ejercen una función protectora frente a la radiación UV. Las células de Langherans desempeñan un papel relevante en la activación del sistema inmunitario, mientras que las células de Merkel controlan el tacto ligero. La dermis incluye fibroblastos y células especializadas, así como glándulas, vasos sanguíneos y nervios que están implicados de forma variable en la regulación fisiológica de las funciones cutáneas.

Los mecanismos que conducen al desarrollo del CCNM ⁽⁴⁵⁾ y del CCM son multifactoriales e incluyen la exposición a la RUV, que también representa un factor de riesgo tanto para el melanoma como para el CCM. La RUV determina daños en el ADN y el desarrollo de mutaciones somáticas, inflamación, estrés oxidativo y actividad alterada de las células inmunitarias. Estos acontecimientos son hitos para el desarrollo de cánceres de piel. Sin embargo, los rayos UVA y UVB inducen alteraciones cutáneas diferentes, en la medida

en que los rayos UVA promueven daños más profundos, al tiempo que alteran indirectamente el ADN mediante la formación de radicales libres, mientras que los rayos UVB inducen eritema, produciendo también daño en el ADN. Muchos estudios han sugerido que la RUV es absorbida principalmente por los queratinocitos epidérmicos e induce inmunosupresión a través de la dimerización de la ciclobutano pirimidina, mutaciones en p53 y otros genes supresores de tumores, además de inducir directamente la inflamación y la apoptosis de los queratinocitos. Otros eventos relevantes en el proceso de carcinogénesis inducido por la RUV incluyen el daño mediado por radicales libres, así como mutaciones o polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de la enzima glutatión S-transferasa. Además, se han asociado varios síndromes genéticos (Tabla 9) tanto con el CB como con el CCE.

TABLA 9.
Síndromes genéticos asociados a CCNM

SÍNDROME	TUMOR	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Xeroderma pigmentoso	CB y CCE	Trastorno autosómico recesivo caracterizado por defectos en los mecanismos de reparación del ADN. se desarrollan con frecuencia en personas jóvenes (≤ 20 años). El riesgo está directamente asociado a la exposición a la RUV.
Albinismo oculocutáneo	CCE	Enfermedad autosómica recesiva que muestra una disminución en la pigmentación de la piel, los ojos y el cabello. Los CCE se desarrollan con frecuencia en sujetos jóvenes expuestos a la RUV. Se ha descrito una elevada incidencia de CCE metastásicos en población negra.
Epidermodisplasia verruciforme	CCE	Trastorno poco frecuente y generalmente de herencia recesiva caracterizado por una colonización de la piel por el VPH. La mayoría de los pacientes desarrollan el CCNM en la edad adulta, normalmente en regiones expuestas al sol, pero antes con respecto a la población general. El comportamiento biológico agresivo incluye diseminación perineural, metástasis y muerte.
Epidermólisis bullosa distrófica	CCE	Se caracteriza por mutaciones tanto dominantes como recesivas del gen del colágeno tipo VII. La mayoría de los pacientes recesivos desarrollan CCE, que aparecen durante la tercera-quinta década de la vida, frecuentemente múltiples y con alta predisposición a la recurrencia local y a la diseminación a distancia.
Síndrome nevoide basocelular (Gorlin)	CCE	Se trata de un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones inactivadoras de PTCH1 o, rara vez, de PTCH2. Las características clínicas incluyen presentación precoz, afectación de múltiples localizaciones a lo largo de la vida, queratoquistes odontogénicos de la mandíbula, calcificaciones de fosas palmoplantares del falx cerebri y anomalías del esqueleto. Los pacientes también desarrollan múltiples cánceres del SNC, ovario y corazón, así como otros defectos cutáneos como quistes epidermoides y milia facial.
Síndrome de Bazex- Dupré-Christol	CB	Se trata de una enfermedad rara caracterizada por atrofodermia folicular de manos y pies, hipotricosis, hipohidrosis localizada, quistes epidermoides y múltiples CB desarrollados durante la segunda década de vida que muestran una histología similar a la del tricoepitelioma. El patrón hereditario es a menudo ligada al cromosoma X.
Síndrome de Rombo	CB	Los pacientes presentan un aspecto similar al atrophoderma vermiculatum en las mejillas con evidencia de proliferación de conductos sudoríparos. Suelen padecer hipotricosis, blefaritis, eritema periférico, tricoepitelioma y cáncer de piel.

2.2. CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES

El carcinoma basocelular (CB) ^(46,47) es el cáncer de piel más frecuente que, en hasta un 80% de los pacientes, se desarrolla en la región de la cabeza/cuello, a menudo en ausencia de lesiones precancerosas. El CB rara vez hace metástasis, pero con frecuencia muestra invasión local y destrucción tisular, lo que da lugar a una elevada morbilidad. Los varones caucásicos de edad avanzada, con piel clara expuesta crónicamente a la RUV, se ven afectados con mayor frecuencia de forma casi similar a las mujeres que utilizan cabinas de RUV. Los jóvenes rara vez se ven afectados, mientras que el tronco es la localización primaria más frecuente en esta población. Aparte de la RUV, la radioterapia externa (RT) también puede favorecer la aparición de CB, así como el arsénico, los agentes inmunosupresores y la infección por VIH, aunque no se ha demostrado una correlación clara con el recuento de CD4.

A) EPIDEMIOLOGÍA, CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los datos relativos a la epidemiología del CB son heterogéneos, con un número de casos anuales que oscila entre 88 y 164/100.000 personas-año en distintos países. Aunque es posible que la incidencia real del CB esté subestimada a nivel mundial, las tasas de incidencia más elevadas se registran en Australia, seguida de EE.UU. y Europa. La mortalidad del CB es baja, y en ella influyen sobre todo las enfermedades concurrentes, la edad y las complicaciones clínicas, mientras que en ocasiones depende de la infiltración tisular extensa y la diseminación metastásica que incluye la afectación ganglionar o de sitios distantes. El CB avanzado se desarrolla principalmente en varones y se asocia a un peor pronóstico y a una edad más temprana.

Las características clínicas de los CB son heterogéneas y actualmente no se dispone de una clasificación universal. Las variantes clínicas pueden subdividirse en: nodular, superficial, fibroepitelial y morfeiforme. Algunos CB contienen melanina, mientras que el patrón nodular puede caracterizar cualquier variante histológica. El CB nodular muestra una alta propensión a la ulceración, así como un peor pronóstico. Otras variantes son el CB quístico, mucinoso, basoescamoso y micronodular, así como el multifocal. En particular, el CB basoescamoso es una variante mixta caracterizada por rasgos histológicos tanto de CB como de CCE, que muestra una elevada agresividad, incluida su capacidad de metástasis local y a distancia.

- **Nodular:** Es la variante más frecuente y representa el 50-79% de los CB. Las lesiones se caracterizan principalmente por una pápula o un nódulo nacarado. El CB nodular suele estar ulcerado y pigmentado, o presenta una depresión central y con frecuencia es sangrante. La cabeza/cuello es la localización primaria más frecuente.
- **Superficial:** Es el segundo subtipo clínico más frecuente. Su característica prevalente es la aparición como una mácula, placa atrófica, pápula o lesión eritematosa que raramente resulta pigmentada, bien definida, escamosa y rosácea. La regresión es una característica común de este tipo de CB. El tronco y las extremidades de las personas más jóvenes, así como cabeza/cuello, son las localizaciones primarias más frecuentes. Pueden aparecer múltiples CB superficiales. La mayoría de los CB superficiales muestran un patrón de crecimiento horizontal, más que vertical, mientras que la ulceración, los rasgos nodulares y el patrón invasivo se observan raramente. A pesar de una serie de variantes histológicas y patrones poco frecuentes, no tienen implicaciones pronósticas relevantes, aparte de una modesta propensión a la difusión local y a la metástasis a distancia.

- **Fibroepitelial:** Se trata de una forma poco frecuente que afecta principalmente al tronco y que se presenta sobre todo como una placa de color rosado, sésil o una lesión parecida a una pápula. Puede incluir pigmento.
- **Morfeiforme:** Se trata de una variante rara de CB (5-10%) caracterizada por una placa elevada o deprimida de color rosa/marfil e indurada que muestra una superficie lisa que a menudo incluye telangiectasias. Esta forma de CB es muy agresiva, con una elevada predisposición a la invasión local y a la metástasis a distancia.
- **Infiltrativo:** Esta variante es similar al CB morfeiforme y se caracteriza principalmente por una fuerte fibrosis estromal con densos haces de colágeno; crece de forma poco circunscrita y a menudo invade el subcutis, mientras que las células tumorales se extienden formando un gran nódulo irregular.
- **Micronodular:** Esta forma se asemeja al CB nodular clásico y parece caracterizarse por una extensión profunda hacia la dermis, así como una infiltración esporádica del subcutis con proliferación estromal.
- **Basoescamosa:** Muestra aglomeraciones dentadas infiltrantes de células tumorales, algunas con una clara morfología basaloide y queratinización citoplasmática.

B) OPCIONES TERAPÉUTICAS

La estrategia terapéutica del CB debe basarse en un enfoque multidisciplinar, aunque la cirugía (curativa o paliativa) sigue siendo la opción principal. La cirugía requiere un comité de expertos en cáncer de piel y la finalidad incluye el tipo de escisión, márgenes adecuados, técnicas apropiadas de reconstrucción, preservación tisular y abordajes quirúrgicos específicos en determinadas localizaciones difíciles que requieren un estudio topográfico del tumor primario, así como la planificación temprana de opciones adyuvantes que incluyan tanto terapia sistémica como RT.

RADIOTERAPIA

La RT debe considerarse el tratamiento primario en pacientes portadores de CB y considerados no aptos para la cirugía debido al estadio avanzado de la enfermedad, las comorbilidades, el riesgo de complicaciones y la localización de los sitios primarios (es decir, párpado, nariz o labio). Una revisión sistemática informó de una tasa de recurrencia estimada del 3,5% tras la RT, con datos similares tanto a la cirugía como a la técnica micrográfica desarrollada por Mohs. La RT externa sigue siendo el tratamiento más utilizado, aunque otra opción es la braquiterapia que proporciona resultados similares en términos de supervivencia libre de recurrencia y complicaciones locales.

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

El tratamiento precoz del CB se basaba principalmente en el uso de Imiquimod tópico, así como de agentes quimioterapéuticos a base de 5-fluorouracilo que, lamentablemente, sólo producen mejoras modestas en términos de mediana de SG.

En dos estudios con un seguimiento superior a 5 años, el tratamiento con imiquimod consiguió tasas de respuesta superiores al 75%. En un estudio fase III en pacientes con afectación nodular o superficial, el tratamiento con imiquimod consiguió una tasa de respuesta del 82,5%. El beneficio con la cirugía es superior, sin embargo, los resultados estéticos son más beneficiosos con el uso de imiquimod. El tratamiento con cremas de 5-FU tópico ha reportado tasas de éxitos entre el 70%-90%.

Como alternativa al tratamiento local, se dispone del uso de fototerapia en combinación con agentes fotosensibilizantes como el ácido 5-aminolevulínico o el porfímero sódico. Diferentes estudios clínicos han reportado tasas de respuesta de entre el 60-100% principalmente en las formas superficiales y nodulares. La crioterapia es una alternativa con tasas de respuesta similares pero con peores resultados estéticos a largo plazo.

TABLA 10.
Estudios enfermedad localizada

TIPO DE ESTUDIO	SUBTIPO HISTOLÓGICO	LOCALIZACIÓN TUMORAL	TRATAMIENTO	EFICACIA	RESULTADO COSMÉTICO
Ensayo fase III randomizado ⁽⁴⁸⁾	Superficial y nodular	Tronco, muslo, cabeza y cuello	Criocirugía vs fototerapia	15% vs 25% en tasa de recurrencia a 1 año	Excelente: 8% vs 50%
Ensayo randomizado	Superficial	Tronco, muslo, cabeza, cuello y cara	Criocirugía vs fototerapia	20% vs 22% en tasa de recurrencia a 5 años	Excelente: 16% vs 60%
Metaanálisis	Superficial	Variable	Imiquimod vs fototerapia	87% vs 84% supervivencia libre de progresión a 1 año	No reportado
Ensayo randomizado de no inferioridad	Superficial	Tronco, muslo, cabeza y cuello	Fototerapia vs imiquimod vs crema 5-FU	63% vs. 81% vs 70% como éxito de tratamiento	Bueno/excelente: 62% vs 61% vs 58%

Dos inhibidores de la vía Hedgehog ⁽⁴⁹⁾, vismodegib y sonidegib han sido aprobados para el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada o metastásica, así como para pacientes no candidatos a cirugía o radioterapia. Además, el itraconazol ha demostrado eficacia y seguridad manejable en un estudio exploratorio de fase 2, mientras que el patidegib, el glasdegib y el talasdegib son fármacos en fase de investigación. Los inhibidores de HH han demostrado ser capaces de mejorar la SG y retrasar la recurrencia con un perfil de seguridad aceptable.

TABLA 11.
Estudios enfermedad avanzada

ESTUDIO	DISEÑO	Tratamiento	TRO Enfermedad metastásica	SLP Enfermedad metastásica
Ensayo BOLT ⁽⁵⁰⁾	Fase II, randomizado, revisión central	Sonidegib 200mg	8%	13,1 meses
		Sonidegib 800mg	17%	11,1 meses
SHH4476g ⁽⁵¹⁾	Fase I, abierto, revisión central	Vismodegib	30%	9,5 meses
ERIVANCE ⁽⁵²⁾	Fase II, abierto, revisión investigador	Vismodegib	49%	9,3 meses

Sin embargo, los pacientes que reciben inhibidores de Hedgehog suelen experimentar acontecimientos adversos de cualquier grado que incluyen alopecia, espasmos musculares, fatiga, vómitos y disgeusia, sin tener en cuenta el desarrollo de resistencias. Así pues, los esquemas intermitentes, o de escalada de dosis, permiten superar estas complicaciones. A pesar de que la experiencia de la población tratada en la vida real es limitada, de los ensayos pivotaes han surgido resultados relevantes relativos a los predictores clí-

nicos de respuesta. En concreto, la mejor respuesta resultó obtenerse en la enfermedad localmente avanzada, en personas más jóvenes, en tumores menores de 4 cm y en ausencia de exposición previa a otros inhibidores de Hedgehog, mientras que la histología aparentemente no influye en el resultado. La dosificación a intervalos semanales mejora los acontecimientos adversos, pero una interrupción prolongada del fármaco se ha asociado a progresión tumoral. Además, en el ensayo de fase 2 MIKIE se han explorado pautas intermitentes, con resultados no concluyentes. Hasta la fecha, no existen estudios comparativos que analicen las posibles diferencias entre Vismodegib y Sonidegib, aunque se han realizado comparaciones indirectas utilizando los resultados de ensayos clínicos. Los resultados de los ensayos ERIVANCE y BOLT fueron similares, aunque Vismodegib mostró una aparente ventaja en el contexto metastásico.

El retratamiento es eficaz en la mayoría de los pacientes, mientras que están surgiendo nuevas indicaciones, entre ellas el tratamiento neoadyuvante para el CB localmente avanzado, que debe proseguirse hasta la respuesta clínica, seguida de cirugía definitiva. Esta estrategia está indicada para lesiones difíciles localizadas principalmente en zonas periorbitales y orbitarias.

Cemiplimab ha sido aprobado por la FDA en pacientes previamente tratados con inhibidores de la vía Hedgehog. En el estudio fase II ⁽⁵³⁾ de brazo único con 84 pacientes, los pacientes presentaron tasas de respuesta global del 31% con un 6% de respuestas completas. En España, el cemiplimab tiene resolución de no financiación en esta indicación.

2.3. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

El carcinoma de células escamosas (CCE) es el segundo cáncer de piel en incidencia desarrollándose con mayor frecuencia en sujetos caucásicos expuestos a factores ambientales, como la RUV, el tabaquismo, las infecciones crónicas y los inmunosupresores, o con antecedentes genéticos predisponentes. No se dispone de datos epidemiológicos detallados en todo el mundo, y se espera que la incidencia en la próxima década en Europa se duplique, aunque la información epidemiológica más fiable se recoge en Australia, EE.UU. y el Registro Sueco de Cáncer ⁽⁵⁴⁾.

La mortalidad está correlacionada con la capacidad de las células malignas para diseminarse hacia localizaciones distantes, así como con la edad avanzada, el sexo masculino, localización (labio, sien y oreja), el grosor, el trasplante, el tratamiento con inhibidores de BRAF, la infección por VIH o la leucemia linfática crónica. Se han publicado estudios sobre el aumento del riesgo de CCE tras el tratamiento con inhibidores de BRAF en pacientes con melanoma metastásico. Estos estudios han demostrado que esta terapia dirigida induce una hiperproliferación de queratinocitos, debido a la activación paradójica de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), en las células BRAF wild-type. Este acontecimiento se produce sobre todo en pacientes portadores de mutaciones oncogénicas de Ras y se revierte, al menos en parte, mediante la combinación con inhibidores de MEK.

A) CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL CCE

El CCE incluye muchos subtipos diferentes, dotados de distintas características clínicas que van desde un comportamiento indolente con crecimiento lento hasta tumores agresivos que muestran propiedades invasivas y una alta diseminación hacia localizaciones distantes. En pacientes que reciben tratamientos adecuados, el riesgo de recurrencia es de alrededor del 5%, mientras que las metástasis ganglionares y a

distancia ocurren en el 4-6% de los pacientes con una variabilidad que depende del patrón histológico y de los factores de riesgo. La presentación clínica es extremadamente heterogénea en relación con la localización, el tamaño, el grosor y la pigmentación. No existe un consenso aceptado sobre la clasificación de los CCE, pero se considera que el CCE superficial es la variante más frecuente que a menudo se desarrolla a partir de una queratosis actínica (QA) o una enfermedad de Bowen, aunque el riesgo de transformación maligna de estas enfermedades es en general extremadamente bajo.

La mayoría de los CCE se caracterizan por una displasia queratinocítica que afecta progresivamente a la epidermis y la dermis, así como a los tejidos estromales circundantes; además, los CCE pueden ser ya invasivos en el momento del diagnóstico. La mayoría de los CCE metastásicos se originan en la zona de la cabeza y el cuello, así como en la piel expuesta al sol.

Muchos CCE se desarrollan como una placa o una pápula con una superficie hiperqueratósica, a menudo pigmentada. Según el grado de diferenciación, la lesión primaria puede ser verrucosa, queratosis seborreica, crateriforme, marrón o clara. De lo contrario, se trata de una lesión ulcerada y rojo-carnosa no queratósica que en la mayoría de los casos puede parecerse a un melanoma amelanótico, una metástasis cutánea o un CCM. Los CCE poco diferenciados son tumores de mayor tamaño con induración, que también pueden afectar a la piel circundante y son muy propensos a infiltrar estructuras cercanas. Los CCE metastásicos se caracterizan por metástasis en tránsito, ganglionares y viscerales. La mayoría de los CCE se diagnostican mediante un simple examen clínico, aunque la dermatoscopia puede ser concluyente en caso de patrones difíciles. Otras técnicas diagnósticas no invasivas incluyen la microscopía confocal de reflectancia in vivo y la tomografía de coherencia óptica.

B) TRATAMIENTOS SISTÉMICOS ^(55,56)

El tratamiento de referencia para el CCE es la cirugía, con opciones alternativas como la disección con láser, la inyección intralesional de fármacos y la electrodissección. Sin embargo, se han considerado otras estrategias en aquellos pacientes considerados no aptos para la cirugía en relación con comorbilidades, localización del tumor primario, riesgo de infiltración local o calidad de los márgenes curativos. Entre ellas se encuentran la radioterapia externa y la braquiterapia.

Los análisis retrospectivos revelaron un elevado número de sesgos en los estudios basados en la RT, debidos sobre todo a la heterogeneidad de la aleatorización, aunque en la mayoría de los estudios se ha observado una mejora en términos de supervivencia específica de la enfermedad y de SG. Además, no existen datos fiables para otros tratamientos adyuvantes del CCE y, por tanto, la indicación de RT incluye lesiones de cabeza/cuello con metástasis ganglionares regionales y extensión extracapsular, pacientes con márgenes positivos o no candidatos a cirugía debido a enfermedades concurrentes o localizaciones primarias difíciles.

En la actualidad, la quimioterapia sistémica no ha sido aprobada para el SSC debido a los modestos resultados en términos de respuesta, junto con el coste de los acontecimientos adversos graves, especialmente en una población de pacientes frágiles.

Hasta la incorporación de los anti-PDL1, el tratamiento con quimioterapia y antiEGFR en combinación con RT han sido la terapia de elección en la enfermedad avanzada y metastásica. Las opciones de tratamiento empleadas en combinación con la RT han sido preferiblemente cisplatino con o sin fluorouracilo y antiEGFR

(cetuximab). En pacientes no candidatos a cisplatino, la combinación de carboplatino y paclitaxel puede ser una opción. No se dispone de ensayos clínicos relevantes y los datos se extraen de series de casos y la extrapolación de estudios de tumores epidermoides en otras localizaciones no cutáneas.

En el caso de que no sea posible la administración de RT o no haya posibilidad de cirugía, se puede considerar el tratamiento con quimioterapia y antiEGFR, aunque estas opciones se han posicionado ya en una segunda línea tras el tratamiento con cemiplimab/pembrolizumab.

Los pobres resultados obtenidos por la quimioterapia convencional en pacientes con CCE avanzado y los resultados de estudios que mostraban el elevado número de mutaciones somáticas y la carga de neoantígenos fueron la base para desarrollar ensayos clínicos con agentes de punto de control inmunitario (principalmente bloqueantes de PD-1) en pacientes excluidos de otras estrategias. De forma similar al melanoma, los niveles de PD-L1 no se correlacionaron con la respuesta clínica a los anti-PD1.

Los inhibidores de puntos de control inmunitarios cemiplimab⁽⁵⁷⁾ y pembrolizumab⁽⁵⁸⁾ han sido aprobados para el tratamiento del CCE localmente avanzado o metastásico, basados en respuestas globales que alcanzan el 50% y respuestas completas en un 15% de los casos. No se disponen de datos comparativos en supervivencia global pero en un estudio retrospectivo⁽⁵⁹⁾ sí que se observan mejoras en este resultado.

Basándose en estos datos, otros estudios clínicos de fase 2 con cemiplimab neoadyuvante en CCE de cabeza/cuello en estadio III-IV demostraron su beneficio potencial en estudios preliminares. El R2810-ONC-540⁽⁶⁰⁾ fue un estudio abierto de fase 2 que reclutó a 193 pacientes con CCE localmente avanzado o metastásico. El estudio demostró una tasa de respuesta global (TRG) del 49,2%, con un 17% de respuestas completas, un 32% de respuestas parciales y un 15% de enfermedades estables, mientras que un 17% desarrolló progresión, que se produjo principalmente en el grupo metastásico (27%).

Aparte de la quimioterapia, otras estrategias se basan en la elevada expresión de EGFR demostrada en los CCE; de hecho, sus niveles se correlacionan con los resultados. Así, los anti-EGFR combinados con quimioterapia o RT se consideran una opción en pacientes que muestran progresión tras un régimen de primera línea con agentes anti-PD1. Los resultados obtenidos con este grupo de fármacos son limitados. En un estudio de 25 pacientes tratados con cetuximab⁽⁶¹⁾, se consiguieron 8 respuestas parciales y 2 respuestas completas con una tasa de control de la enfermedad del 69%. Los datos disponibles con gefitinib⁽⁶²⁾ o panitumumab⁽⁶³⁾ no ofrecen estadísticas mejores basados en series de casos limitadas.

Por el contrario, se ha obtenido un control relevante de la enfermedad y una respuesta local mediante electroquimioterapia; de hecho, el ensayo EURECA⁽⁶⁴⁾ investigó esta opción en cánceres cutáneos logrando un 55% de respuesta en el CCE.

2.4. CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL

El carcinoma de células de Merkel (CCM), también conocido como carcinoma neuroendocrino cutáneo primario, es una neoplasia rara de la piel caracterizada por un comportamiento clínico agresivo. Aunque el CCM es poco frecuente, su incidencia está aumentando de forma constante, probablemente como resultado tanto de las mejoras en el diagnóstico como del envejecimiento global de la población mundial. Según datos de la base de datos Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)⁽⁶⁵⁾, la incidencia del CCM aumentó de 0,5/100.000 individuos en 2000 a 0,7/100.000 personas en 2013, y se han notificado tendencias

similares en Europa y Australia ⁽⁶⁶⁾. La incidencia del CCM aumenta progresivamente con cada década adicional de vida, y sólo el 4% de los casos de CCM se producen en pacientes menores de 50 años. La neoplasia afecta predominantemente a sujetos de etnia blanca, y su frecuencia es mayor en las zonas geográficas más cercanas al ecuador, lo que sugiere una asociación entre la radiación UV y la aparición de la enfermedad. Además, los receptores de trasplantes y los pacientes con neoplasias malignas de células B tienen un mayor riesgo de padecer desarrollar CCM.

A) PATOGÉNESIS DEL CCM

El CCM es un carcinoma neuroendocrino poco diferenciado que carece de un precursor benigno o displásico reconocido. Aunque tradicionalmente se pensaba que se originaba a partir de células de Merkel, es más probable que el CCM derive de una población celular aún por definir que sufrió una diferenciación neuroendocrina antes o durante la transformación maligna. Los linfocitos pro-B, los linfocitos pre-B, los fibroblastos, las células madre mesenquimales dérmicas y las células progenitoras epidérmicas se encuentran entre los candidatos más investigados como células de origen, pero en la actualidad no puede descartarse la posibilidad de que el CCM se origine a partir de múltiples células distintas. Tanto los factores víricos como los no víricos desempeñan un papel clave en la patogénesis del CCM. El poliomavirus de células de Merkel (MCPyV) es el agente causal de una fracción sustancial de los casos de CCM. Fue descubierto en 2008 como un nuevo miembro de la familia Polyomaviridae de virus pequeños, no envueltos, de ADN de doble cadena, y hasta ahora se han caracterizado cinco variantes genotípicas relacionadas geográficamente. El MCPyV forma parte del microbioma de la piel humana y se desprende crónicamente de las células infectadas en forma de viriones ensamblados. El virus determina infecciones asintomáticas de la piel y es altamente prevalente en la población, detectándose anticuerpos anti-MCPyV hasta en el 50% de los niños y en el 80% de las personas mayores.

Mientras que la mayoría de los casos de CCM registrados en Estados Unidos y Europa son virus positivos, hasta el 80% de los tumores diagnosticados en Australia presentan niveles insignificantes de antígenos asociados al MCPyV. Los mecanismos que subyacen a la patogénesis del CCM MCPyV negativo todavía no están claro, pero los tumores virus-negativos se caracterizan por la firma mutacional que apoya la idea de que la RUV podría desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la neoplasia. En particular, los CCM negativos al virus tienen una carga mutacional sustancialmente mayor en comparación con los tumores positivos al virus y albergan mutaciones recurrentes, clonales e inactivadoras de TP53, RB1 y otros genes implicados en la señalización Notch que no se observan con frecuencia en la contraparte positiva al MCPyV.

B) PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DEL CCM

El CCM suele presentarse como un nódulo intracutáneo solitario, indoloro, rojo o violáceo que crece rápidamente en la piel expuesta al sol de personas de edad avanzada y piel clara. En un análisis de 9387 casos registrados en la Base de Datos Nacional de Cáncer de EE.UU. entre 1998 y 2012, el CCM se diagnosticó en estadio local, locorregional o metastásico en el 65%, 26% y 8% de los casos, respectivamente. La piel, los pulmones, las glándulas suprarrenales, el hígado, el cerebro y el esqueleto son los lugares preferidos de metástasis. No obstante, hasta en un 15% de los pacientes se detecta afectación ganglionar en ausencia de un tumor cutáneo reconocible, posiblemente como resultado de la regresión espontánea del tumor pri-

mario. La regresión del CCM se asocia a un mejor pronóstico, pero se sabe poco sobre los mecanismos biológicos que conducen a la desaparición del tumor primario.

El diagnóstico del CCM es clínicamente difícil, dependiendo casi por completo del examen histológico. Morfológicamente, el CCM se caracteriza por la agregación de células pequeñas, monomórficas, redondas y con escaso citoplasma en el contexto de nódulos o láminas localizadas en la dermis o en el tejido subcutáneo. El cáncer de pulmón de células pequeñas metastásico, el melanoma de células pequeñas, el sarcoma de Ewing y algunos linfomas pueden tener características patológicas similares a las del CCM, y la inmunohistoquímica parece útil en el diagnóstico diferencial de estas entidades.

Tras un diagnóstico patológico de CCM, es obligatorio realizar una estadificación precisa del paciente. Dada la mayor sensibilidad mostrada por las imágenes 18FDG-PET/TC con respecto a la TC o la RM, las imágenes funcionales se consideran actualmente el procedimiento de referencia para la evaluación clínica del CCM en el diagnóstico y el seguimiento. En pacientes con CCM resecado radicalmente, el riesgo de recurrencia es especialmente alto en los dos primeros años desde el diagnóstico original, por lo que deben realizarse pruebas de imagen de vigilancia cada 3-6 meses en este periodo. Se ha demostrado que los títulos de anticuerpos contra los antígenos T del MCPyV se correlacionan con la carga de enfermedad, y su aumento se asocia con la recurrencia o progresión tumoral, proporcionando así una herramienta no invasiva para la individualización del seguimiento.

C) EL PAPEL DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO LINFÁTICO CENTINELA Y DE LOS TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

El tratamiento de los pacientes con CCM depende principalmente del estadio de la enfermedad en el momento de la presentación. En sujetos sin evidencia de afectación ganglionar, generalmente está indicada la biopsia del ganglio linfático centinela (BGC). Los pacientes con BGC negativa deben someterse a escisión quirúrgica con márgenes de 1-2 cm, o RT definitiva si la cirugía no es técnicamente factible. Por el contrario, cuando la BGC es positiva, debe realizarse una evaluación cuidadosa de la enfermedad metastásica oculta, y los pacientes deben ser tratados sistémicamente si se encuentran en estadio IV, o con cirugía definitiva, RT o una secuencia de cirugía y RT en presencia de afectación ganglionar regional. La RT adyuvante puede ser recomendada para pacientes con CCM local con alto riesgo de recaída, incluyendo aquellos que no fueron sometidos a BGC. Aunque el papel de la quimioterapia adyuvante es muy debatido, en la actualidad se están investigando múltiples ensayos con inhibidores de puntos de control inmunitarios.

En este contexto, el estudio de fase 1/2 CheckMate 358⁽⁶⁷⁾ ha probado nivolumab para el tratamiento neoadyuvante de 39 pacientes con CCM en estadio IIA/IV, resecable. De los 36 pacientes sometidos a cirugía, 17 (46%) lograron una respuesta patológica completa, con una reducción del tamaño tumoral con independencia de la detección de MCP V, la expresión de PD-L1 o la carga mutacional tumoral. Tras una mediana de seguimiento de 20 meses, no se alcanzaron ni la mediana de supervivencia libre de recidiva ni la mediana de SG, en presencia de acontecimientos adversos de grado 3/4 en sólo el 8% de toda la cohorte de pacientes.

Los regímenes quimioterapéuticos⁽⁶⁸⁾ que incluían combinaciones a base de platino, etopósido, topotecán, taxanos y antraciclinas se utilizaron ampliamente hasta 2016, dando lugar a tasas de respuesta del orden del 30-75%, y a una mediana de SLP y SG de aproximadamente 3 y 10 meses, respectivamente, en el contexto de primera línea. El efecto inmunosupresor de la quimioterapia se considera actualmente un posible

mecanismo que explica el desarrollo temprano de resistencia tras el tratamiento con agentes citotóxicos en el contexto de un cáncer altamente inmunogénico. Por lo tanto, la quimioterapia citotóxica se reserva actualmente a pacientes que no son candidatos a inmunoterapia o que han progresado a inhibidores de puntos de control inmunitarios.

El eje PD-1/PD-L1 es una diana terapéutica clave en el CCM, y actualmente se recomienda la inmunoterapia como opción preferente de primera línea en pacientes con enfermedad avanzada. Aunque no existen estudios comparativos aleatorizados que comparen inhibidores del punto de control inmune y quimioterapia, estos anticuerpos proporcionan tasas de respuesta similares a los reportados previamente para la quimioterapia, y pueden proporcionar mayor durabilidad de la respuesta.

Avelumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano dirigido contra PD-L1, y su seguridad y eficacia se han investigado en el ensayo de fase 2 JAVELIN Merkel 200. En la Parte A ⁽⁶⁹⁾ de este estudio, 88 pacientes con CCM progresivo a al menos una línea de quimioterapia recibieron avelumab a dosis de 10 mg/kg cada dos semanas. Tras una mediana de seguimiento de 29 meses, se documentaron respuestas objetivas en el 33% de los casos, con una tasa de respuesta completa del 11%. Las respuestas fueron duraderas, y el 67% de ellas se prolongaron durante más de dos años. Las tasas de SLP y SG a los dos años fueron del 26% y el 36%, respectivamente. En particular, no se observaron diferencias sustanciales en términos de actividad antitumoral entre los tumores MCPyV positivos y negativos, ni entre los CCM PD-L1 positivos y negativos.

La Parte B ⁽⁷⁰⁾ del ensayo JAVELIN Merkel 200, cuyo objetivo es investigar la seguridad y eficacia de la monoterapia de primera línea con avelumab en el CCM, reclutó 112 pacientes. En un análisis provisional planificado de 29 pacientes con al menos tres meses de seguimiento, la tasa de respuesta objetiva fue del 62%, con una duración de la respuesta superior a seis meses en el 83% de los pacientes que respondieron. No se han notificado toxicidades de grado 4 en el ensayo JAVELIN, mientras que se han documentado acontecimientos adversos de grado 3 en sólo el 5% de los pacientes incluidos en la Parte A del estudio. En un análisis de 240 pacientes con CCM avanzado que recibieron avelumab en el contexto del programa de acceso expandido del ensayo JAVELIN, el inhibidor de PD-L1 confirmó un perfil de seguridad manejable. Tanto la FDA como la EMA han aprobado avelumab para el tratamiento de pacientes adultos con CCM metastásico.

Los bloqueantes de PD-1 pembrolizumab y nivolumab se han probado en pacientes con CCM avanzado. En un estudio de fase 2 ⁽⁷¹⁾ en el que participaron 50 pacientes con CCM locorregional metastásico o recurrente naïve a terapia sistémica, pembrolizumab a 2 mg/kg cada 21 días determinó respuestas objetivas en el 56% de los casos, con una tasa de respuesta completa del 24%. Tras una mediana de seguimiento de 14,9 meses, la mediana de SLP fue de 16,8 meses, mientras que la tasa de SG a dos años fue del 69%. Una vez más, no se detectaron diferencias en función del estado del MCPyV o del PD-L1 en cuanto a la tasa de respuesta o la duración de la misma. Se notificaron acontecimientos adversos de grado 3 o superior en el 28% de los pacientes, que condujeron a la interrupción del tratamiento en el 14% de los casos. Sobre esta base, la FDA concedió la aprobación acelerada a pembrolizumab para pacientes con CCM recurrente localmente avanzado o metastásico. Por último, el ensayo de fase 1/2 CheckMate 358 ⁽⁷²⁾ ha probado nivolumab a una dosis de 240 mg cada 14 días en 25 pacientes con CCM avanzado. Entre los 22 pacientes evaluables, la tasa de respuesta global fue del 68%, y se produjeron respuestas tanto en los pacientes sin tratamiento como en los pretratados, con independencia del estado viral y de PD-L1.

Los enfoques inmunoterapéuticos innovadores para el tratamiento de pacientes con CCM avanzado incluyen combinaciones de inhibidores del punto de control inmunitario (CTLA4 y LAG3), inmunoterapias adoptivas con células T o células NK, así como virus oncolíticos como talimogene laherparepvec.



PARTE 3

FICHAS

FÁRMACOS



FÁRMACO: PEMBROLIZUMAB

PACIENTE:

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Indicaciones:
 - Pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con melanoma avanzado (irresecable o metastásico).

DOSIS:

▶ DOSIS RECOMENDADA:

- En monoterapia 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- La ficha técnica sólo recoge la dosificación fija de pembrolizumab, sin embargo, en melanoma metastásico previamente tratado el ensayo KEYNOTE-002 se realizó usando como dosis 2mg/kg y 10mg/kg, siendo finalmente aceptada como dosis en este tipo de indicación la de 2mg/kg cada 3 semanas. La dosis fija no ha mostrado superioridad en esta indicación frente a la dosis por peso.

▶ AJUSTES DE DOSIS:

- Pembrolizumab no requiere ajuste de dosis. En caso de toxicidad inmunomediada severa o clínicamente relevante (neumonitis, colitis, nefritis, endocrinopatías, hepatitis, reacciones cutáneas, etc) suspender el tratamiento temporalmente hasta recuperación o definitivamente, dependiendo del grado de toxicidad.
- Valorar la adición de prednisona 1-2 mg/kg/día vía oral o metilprednisolona 1-2 mg/kg/día en caso de toxicidad severa.

TOXICIDAD	GRAVEDAD	MODIFICACIÓN
<i>Colitis</i>	Grado 2-3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Grado 4 o recurrente grado 3	Suspender definitivamente.
<i>Diabetes tipo 1</i>	Hiperglucemia Grado≥3 (glucosa > 250 mg/dL)	Suspender hasta recuperación o grado 1.
		Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de corticosteroides, si es necesario, en pacientes con Grado 3 o Grado 4 que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con terapia hormonal sustitutiva, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente.
<i>Encefalitis</i>	Grado 3-4	Suspender definitivamente.

TOXICIDAD	GRAVEDAD	MODIFICACIÓN
<i>Hepatitis</i>	GOT/GPT 3-5 LSN o BT 1,5-3 LSN	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	GOT/GPT > 5 LSN o BT > 3 LSN	Suspender definitivamente.
<i>Hipertiroidismo</i>	Grado ³ 3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
		Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de corticosteroides, si es necesario, en pacientes con Grado 3 o Grado 4 que mejoran a Grado 2 o menor y se controla, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente.
<i>Hipotiroidismo</i>	Cualquier grado	El hipotiroidismo se puede controlar con terapia hormonal sustitutiva sin interrumpir el tratamiento.
<i>Insuficiencia suprarrenal o Hipofisitis sintomática</i>	Grado 2	Suspender temporalmente el tratamiento hasta que se controle con terapia hormonal sustitutiva.
	Grado 3-4	Suspender hasta recuperación o grado 1. Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de corticosteroides, si es necesario, en pacientes con Grado 3 o Grado 4 que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con terapia hormonal sustitutiva, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente.
<i>Miocarditis</i>	Grados 3-4	Suspender definitivamente.
<i>Nefritis</i>	Creatinina 1,5 – 3 LSN	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Creatinina > 3 LSN	Suspender definitivamente.
<i>Reacciones cutáneas</i>	Grado 3 o sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Suspender hasta recuperación o grado 1.
<i>Reacciones infusionales</i>	Grados 3-4	Suspender definitivamente.
<i>Síndrome de Guillain Barré</i>	Grados 3-4	Suspender definitivamente.

- Si la toxicidad relacionada con el tratamiento no se recupera a Grados 0-1 en el plazo de 12 semanas después de la última dosis de pembrolizumab o si no se puede reducir la dosis de corticosteroide a \leq 10 mg de prednisona o equivalente al día en el plazo de 12 semanas, se debe suspender definitivamente el tratamiento.

► **REVISAR:**

- Valor de expresión PD-L1.
- Hemograma.
- Bioquímica con glucemia y electrolitos.
- Función renal.
- Función tiroidea (TSH) y adrenal.
- Determinación de GPT, GOT y GGT.

ADMINISTRACIÓN:

- ▶ Administrar como infusión intravenosa durante 30 minutos con un filtro de 0,2 µm de baja unión a proteínas.
- ▶ No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- ▶ Se trata de un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.

MEDICACIÓN CONCOMINANTE:

- ▶ Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humano y, por tanto, no se han realizado estudios de interacciones. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP), no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de pembrolizumab.
- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

▶ INTERACCIONES:

- No se han realizado estudios formales de interacciones con pembrolizumab.
- Se deben evitar corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento debido a posible interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia. Sin embargo, en caso de tratamiento de reacciones adversas inmuno-relacionadas con pembrolizumab pueden utilizarse.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
<i>Pérdida de apetito o de peso</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.
<i>Náuseas y vómitos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente. • Limitar el consumo de cafeína.
<i>Diarrea</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol. • Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos. • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces o existe riesgo de deshidratación, acudir al médico.
<i>Estreñimiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
<i>Alteración función renal y/o hepática</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
<i>Hipo/hipertiroidismo</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico de función tiroidea cada 8-12 semanas.
<i>Irritación de la piel, picor, piel seca</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
<i>Malestar general, cansancio</i>	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).

PRECAUCIONES:

- ▶ Pueden producirse reacciones durante la infusión.
- ▶ Reacciones inmunomediadas graves: pueden ser de graves a mortales y suelen ocurrir durante el curso del tratamiento con pembrolizumab, pero pueden desarrollarse meses después de la interrupción de la terapia. Pueden incluir enterocolitis, perforación o hemorragia intestinal, hepatitis, dermatitis, neuropatía, endocrinopatía, neumonitis, así como toxicidades en otros sistemas orgánicos.
- ▶ Los pacientes con infección activa, enfermedad autoinmune, condiciones que requieran terapia inmunosupresora fueron excluidos de los ensayos clínicos.
- ▶ Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes, como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos, como hipo o hipertiroidismo o diabetes mellitus.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- ▶ Recordar al paciente los síntomas relacionados con la infusión: enrojecimiento, urticaria, edema, erupción, náuseas, alteraciones de frecuencia cardíaca, disnea dolor de espalda.

FÁRMACO: NIVOLUMAB

PACIENTE:

- ▶ Sexo.
- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Indicación:
 - En monoterapia está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresacable o metastásico) en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

DOSIS:

▶ DOSIS RECOMENDADA:

- En monoterapia 240 mg cada dos semanas o 480 mg cada 4 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable. La ficha técnica sólo recoge la dosificación fija de nivolumab, sin embargo, en melanoma metastásico en pacientes sin tratamiento previo el ensayo CheckMate-066, se realizó usando como dosis 3 mg/kg cada 2 semanas, siendo la dosis primariamente aceptada en esta indicación. La dosis fija no ha mostrado diferencia clínicamente significativa en eficacia y seguridad a la de 3 mg/kg.
- Posibilidad de cambio entre pautas:
 - Si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica de 240 mg cada 2 semanas a 480 mg cada 4 semanas, la primera dosis de 480 mg podría administrarse dos semanas después de la última dosis de 240 mg. Al contrario, si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica con 480 mg cada 4 semanas a 240 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 240 mg debería administrarse cuatro semanas después de la última dosis de 480 mg.

▶ AJUSTES DE DOSIS:

- Nivolumab no requiere ajuste de dosis.
- En caso de toxicidad inmunomediada (neumonitis colitis, nefritis, endocrinopatías, hepatitis, reacciones cutáneas) suspender el tratamiento temporal hasta recuperación o definitivamente, dependiendo del grado de toxicidad.

TOXICIDAD	GRAVEDAD	MODIFICACIÓN
<i>Colitis</i>	Grado 2-3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Grado 4 o recurrente grado 3	Suspender definitivamente.
<i>Neumonitis</i>	Grado 2	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Grado 3-4	Suspender definitivamente.
<i>Hepatitis</i>	Elevación de AST/ALT Grado 2 o Bilirrubina total	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Elevación de AST/ALT Grado 3/4 o Bilirrubina total	Suspender definitivamente.

TOXICIDAD	GRAVEDAD	MODIFICACIÓN
<i>Hipertiroidismo</i>	Grado 2-3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
		Se puede valorar la continuación del tratamiento con nivolumab después de la reducción progresiva de corticosteroides, si es necesario, en pacientes con Grado 3 o Grado 4 que mejoran a Grado 2 o menor y se controla, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente.
<i>Miocarditis</i>	Grados 3-4	Suspender definitivamente.
<i>Nefritis</i>	Elevación de Creatinina grado 2-3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Elevación de Creatinina grado 4	Suspender definitivamente.
<i>Reacciones cutáneas</i>	Grado 3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Grado 4	Suspender definitivamente.
	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Suspender definitivamente.
<i>Reacciones infusionales</i>	Grados 3-4	Suspender definitivamente.

► **REVISAR:**

- Valor de expresión PD-L1.
- Hemograma.
- Bioquímica con glucemia y electrolitos (potasio, sodio).
- Función renal.
- Función hepática.
- Función tiroidea.

ADMINISTRACIÓN:

- Administrar como infusión intravenosa durante 30 minutos o 60 minutos dependiendo de la dosis.
- Usar un filtro de 0,2 µm de baja unión a proteínas en línea de infusión.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- No se debe administrar como inyección en bolo intravenoso.

MEDICACIÓN CONCOMINANTE:

- Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano y, por tanto, no se han realizado estudios de interacciones. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP), no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.
- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

► INTERACCIONES:

- Se deben evitar corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento debido a posible interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia. Sin embargo, en caso de tratamiento de reacciones adversas inmuno-relacionadas con nivolumab pueden utilizarse.

EFFECTOS ADVERSOS:

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
<i>Pérdida de apetito o de peso</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.
<i>Náuseas y vómitos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente.
<i>Diarrea</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces o existe riesgo de deshidratación, acudir al médico.
<i>Estreñimiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
<i>Malestar general, cansancio</i>	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).
<i>Fiebre</i>	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de fiebre > 38° C, acudir a urgencias.

PRECAUCIONES:

- Pueden producirse reacciones durante la infusión.
- En pacientes con infección activa, enfermedad autoinmune, condiciones que requieran terapia inmunosupresora fueron excluidos de los ensayos clínicos.
- Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes, como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos, como hipo o hipertiroidismo o diabetes mellitus.
- En mujeres en edad fértil se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos eficaces al menos 5 meses hasta la administración de la última dosis.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Recordar al paciente los síntomas relacionados con la infusión: enrojecimiento, urticaria, edema, erupción, náuseas, alteraciones de frecuencia cardíaca, disnea dolor de espalda.

FÁRMACO: NIVOLUMAB + IPILIMUMAB

PACIENTE:

- ▶ Sexo.
- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Valor de expresión de PD-L1 en el tumor.
- ▶ Presencia de metástasis cerebrales e histología tumoral.
- ▶ Indicación:
 - Ipilimumab en combinación con Nivolumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresacable o metastásico) en adultos y adolescentes a partir de 12 años.
 - En relación con nivolumab en monoterapia se ha establecido un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) para la combinación de nivolumab con ipilimumab, solo en los pacientes con baja expresión de PD-L1 en el tumor.

DOSIS:

▶ DOSIS RECOMENDADA:

- 1 mg/kg de nivolumab en combinación con 3 mg/kg de ipilimumab, cada 3 semanas durante las 4 primeras dosis. Después se continúa con una segunda fase en la que se administra nivolumab en monoterapia, 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas.
 - Para la fase de monoterapia, la primera dosis de nivolumab se debe administrar:
 - * 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administra 240 mg cada 2 semanas; o
 - * 6 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administra 480 mg cada 4 semanas.

ESQUEMA	Fase de inducción durante 4 ciclos c/ 3 semanas	Fase de mantenimiento Nivolumab monoterapia
<i>Nivolumab</i>	1 mg/kg durante 30 minutos	240 mg c/2 semanas durante 30 minutos 480 mg c/4 semanas durante 60 minutos
<i>Ipilimumab</i>	3 mg/kg durante 30 minutos	

▶ AJUSTES DE DOSIS:

- Nivolumab no requiere ajuste de dosis.
- En caso de toxicidad inmunomediada (neumonitis colitis, nefritis, endocrinopatías, hepatitis, reacciones cutáneas) suspender el tratamiento temporal hasta recuperación o definitivamente, dependiendo del grado de toxicidad.

- Cuando se administra Ipilimumab en combinación con nivolumab, si se interrumpe la administración de uno de ellos, el otro también se debe interrumpir. Si se decide continuar el tratamiento después de haberse interrumpido, tanto el tratamiento de combinación como la monoterapia con nivolumab se deben continuar en función de la evaluación individual de cada paciente.

TOXICIDAD	GRAVEDAD	MODIFICACIÓN
<i>Colitis</i>	Grado 2-3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Grado 4 o recurrente grado 3	Suspender definitivamente.
<i>Neumonitis</i>	Grado 2	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Grado 3-4	Suspender definitivamente.
<i>Hepatitis</i>	Elevación de AST/ALT Grado 2 o Bilirrubina total	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Elevación de AST/ALT Grado 3/4 o Bilirrubina total	Suspender definitivamente.
<i>Hipertiroidismo</i>	Grado 2-3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
		Se puede valorar la continuación del tratamiento en presencia de tratamiento hormonal de sustitución hasta que los síntomas desaparezcan.
<i>Miocarditis</i>	Grado 2	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Grados 3-4	Suspender definitivamente.
<i>Nefritis</i>	Elevación de Creatinina grado 2-3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Elevación de Creatinina grado 4	Suspender definitivamente.
<i>Reacciones cutáneas</i>	Grado 3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Grado 4	Suspender definitivamente.
	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Suspender definitivamente.
<i>Reacciones infusionales</i>	Grados 3-4	Suspender definitivamente.

► **REVISAR:**

- Valor de expresión PD-L1.
- Hemograma.
- Bioquímica con glucemia y electrolitos (potasio, sodio).
- Función renal.
- Función hepática.
- Función tiroidea.

ADMINISTRACIÓN:

- Administrar nivolumab como infusión intravenosa durante 30 minutos o 60 minutos dependiendo de la dosis.
- Administrar Ipilimumab como infusión intravenosa durante 30 minutos. Diluir en SSF 0,9% o glucosa 5% a concentraciones entre 1 y 4 mg/ml.
- Administrar en primer lugar nivolumab seguido de Ipilimumab.
- Usar un filtro de 0,2 µm de baja unión a proteínas en línea de infusión.

- ▶ No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- ▶ No se debe administrar como inyección en bolo intravenoso ni nivolumab ni ipilimumab.

MEDICACIÓN CONCOMINANTE:

- ▶ Nivolumab e ipilimumab son anticuerpos monoclonales humanos y, por tanto, no se han realizado estudios de interacciones. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP), no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab o ipilimumab.
- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

INTERACCIONES:

- Se deben evitar corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento debido a posible interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia. Sin embargo, en caso de tratamiento de reacciones adversas inmuno-relacionadas con nivolumab e ipilimumab pueden utilizarse.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
<i>Pérdida de apetito o de peso</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.
<i>Náuseas y vómitos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente.
<i>Diarrea</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces o existe riesgo de deshidratación, acudir al médico.
<i>Estreñimiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
<i>Malestar general, cansancio</i>	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).
<i>Fiebre</i>	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de fiebre > 38° C, acudir a urgencias.

PRECAUCIONES:

- ▶ Pueden producirse reacciones durante la infusión.
- ▶ En pacientes con infección activa, enfermedad autoinmune, condiciones que requieran terapia inmunosupresora fueron excluidos de los ensayos clínicos.
- ▶ Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes, como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos, como hipo o hipertiroidismo.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- ▶ En mujeres en edad fértil se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos eficaces.
- ▶ Recordar al paciente los síntomas relacionados con la infusión: enrojecimiento, urticaria, edema, erupción, náuseas, alteraciones de frecuencia cardíaca, disnea dolor de espalda.

FÁRMACO: NIVOLUMAB + RELATLIMAB

(Indicación NO financiada a 1/02/2025)

PACIENTE:

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Valor de expresión de PD-L1 en el tumor.
- ▶ Indicaciones:
 - Tratamiento de primera línea del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con expresión de PD-L1 < 1% en las células tumorales.

DOSIS:

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
 - 480 mg de nivolumab y 160 mg de relatlimab cada 4 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
 - Nivolumab/ Relatlimab no requiere ajuste de dosis.
 - En caso de toxicidad inmunomediada (neumonitis colitis, nefritis, endocrinopatías, hepatitis, reacciones cutáneas) suspender el tratamiento temporal hasta recuperación o definitivamente, dependiendo del grado de toxicidad.
 - No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

TOXICIDAD	GRAVEDAD	MODIFICACIÓN
<i>Colitis</i>	Grado 2-3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Grado 4 o recurrente grado 3	Suspender definitivamente.
<i>Neumonitis</i>	Grado 2	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Grado 3-4	Suspender definitivamente.
<i>Hepatitis</i>	GOT/GPT 3-5 LSN o BT 1,5-3 LSN	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	GOT/GPT > 5 LSN o BT > 3 LSN	Suspender definitivamente.
<i>Hipertiroidismo</i>	Grado 2-3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
		Se puede valorar la continuación del tratamiento en presencia de tratamiento hormonal de sustitución hasta que los síntomas desaparezcan.
<i>Miocarditis</i>	Grado 2	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Grados 3-4	Suspender definitivamente.
<i>Nefritis</i>	Elevación de Creatinina grado 2-3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Elevación de Creatinina grado 4	Suspender definitivamente.

TOXICIDAD	GRAVEDAD	MODIFICACIÓN
<i>Reacciones cutáneas</i>	Grado 3	Suspender hasta recuperación o grado 1.
	Grado 4	Suspender definitivamente.
	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Suspender definitivamente.
<i>Reacciones infusionales</i>	Grados 3-4	Suspender definitivamente.

► **REVISAR:**

- Valor de expresión PD-L1.
- Hemograma.
- Bioquímica con glucemia y electrolitos.
- Función renal.
- Función hepática.
- Función tiroide.

ADMINISTRACIÓN:

- Administrar nivolumab/relatlimab como infusión intravenosa durante 30 minutos.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- No se debe administrar como inyección en bolo intravenoso.
- Usar un filtro de 0,2 µm de baja unión a proteínas en línea de infusión.

MEDICACIÓN CONCOMINANTE:

- Nivolumab y relatlimab son anticuerpos monoclonales humanos y, por tanto, no se han realizado estudios de interacciones. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP), no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de relatlimab o nivolumab.
- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

► **INTERACCIONES:**

- Se deben evitar corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento debido a posible interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia. Sin embargo, en caso de tratamiento de reacciones adversas inmuno-relacionadas con nivolumab e ipilimumab pueden utilizarse.

EFECTOS ADVERSOS:

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
<i>Pérdida de apetito o de peso</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
<i>Náuseas y vómitos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente.
<i>Diarrea</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces o existe riesgo de deshidratación, acudir al médico.
<i>Estreñimiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
<i>Malestar general, cansancio</i>	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).
<i>Fiebre</i>	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de fiebre > 38° C, acudir a urgencias.

PRECAUCIONES:

- ▶ Pueden producirse reacciones durante la infusión.
- ▶ En pacientes con infección activa, enfermedad autoinmune, condiciones que requieran terapia inmunosupresora fueron excluidos de los ensayos clínicos.
- ▶ Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes, como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos, como hipo o hipertiroidismo.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- ▶ En mujeres en edad fértil se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos eficaces hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de nivolumab/relatlimab.
- ▶ Recordar al paciente los síntomas relacionados con la infusión: enrojecimiento, urticaria, edema, erupción, náuseas, alteraciones de frecuencia cardíaca, disnea, dolor de espalda.

FÁRMACO: DACARBAZINA MONOTERAPIA

PACIENTE:

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Indicaciones:
 - Dacarbazina en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma maligno metastatizado.

DOSIS:

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
 - 200-250 mg/m² durante 5 días cada 3 semanas iv durante 30 minutos. También es posible administrar 850 mg/m² el primer día y después una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.
 - Efectos adversos: alteraciones gastrointestinales (anorexia, náuseas y vómitos) y trastornos hematológicos como anemia, leucopenia y trombocitopenia.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
 - No es necesario reducir la dosis en insuficiencia renal y hepática leve-moderada.
- ▶ **REVISAR:**
 - Hemograma.
 - Bioquímica con glucemia y electrolitos.
 - Función renal.
 - Determinación de GPT, GOT y GGT.

ADMINISTRACIÓN:

- ▶ Administrar como infusión intravenosa durante 30 minutos protegido de la luz al ser fotosensible.
- ▶ No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- ▶ Es un fármaco irritante de alto riesgo. Precaución en caso de extravasación.

MEDICACIÓN CONCOMINANTE:

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - Dacarbazina se metaboliza por el citocromo P450 (CYP1A1, CYP2A2, y CYP2E1).
 - Se debe evitar las vacunas con microbios vivos.

- El uso simultáneo con fotemustina puede producir toxicidad pulmonar aguda (síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto). No utilizar simultáneamente fotemustina y dacarbazina.

EFFECTOS ADVERSOS:

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
<i>Alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia, trombocitopenia)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38° C.
<i>Náuseas y vómitos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente. • Limitar el consumo de cafeína.
<i>Diarrea</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol. • Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos. • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces o existe riesgo de deshidratación, acudir al médico.
<i>Estreñimiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
<i>Alteración función renal y/o hepática</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
<i>Malestar general, cansancio</i>	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).

CONTRAINDICACIONES:

- ▶ Hipersensibilidad al principio activo.
- ▶ Embarazo y lactancia.
- ▶ Leucopenia y/o trombocitopenia.
- ▶ Enfermedades hepáticas o renales graves.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección. En caso de extravasación aplicar frío local y evitar fotoexposición.
- ▶ Utilizar medidas contraceptivas adecuados para ambos sexos durante la terapia y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.

FÁRMACO: FOTEMUSTINA MONOTERAPIA

PACIENTE:

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Presencia de metástasis cerebrales.
- ▶ Indicaciones:
 - Fotemustina en monoterapia está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico diseminado, incluidas las localizaciones cerebrales.

DOSIS:

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
 - 100 mg/m² en perfusión intravenosa de 1 hora, protegido de la luz. El tratamiento comprende:
 - Fase de inducción: tres administraciones consecutivas con una semana de intervalo, seguidas de un período de descanso de 5 semanas.
 - Fase de mantenimiento: una administración cada 3 semanas hasta progresión.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
 - No es necesario reducir la dosis en insuficiencia renal ya que fotemustina no es eliminada en la orina.
 - En insuficiencia hepática: espaciar las dosis en función de las pruebas de función hepática.
- ▶ **REVISAR:**
 - Hemograma.
 - Bioquímica con glucemia y electrolitos.
 - Función renal.
 - Función hepática.

ADMINISTRACIÓN:

- ▶ Administrar como infusión intravenosa durante 1 hora protegido de la luz al ser fotosensible. Diluir en glucosa 5%.
- ▶ No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- ▶ Es un fármaco irritante de bajo riesgo.

MEDICACIÓN CONCOMINANTE:

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

► **INTERACCIONES:**

- No se han realizado estudios de interacciones.
- No asociar con la vacuna contra la fiebre amarilla.
- No asociar con fenitoína, vacunas atenuadas.
- El uso simultáneo con dacarbazina puede producir toxicidad pulmonar aguda (síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto). No utilizar simultáneamente fotemustina y dacarbazina.

EFFECTOS ADVERSOS:

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
<i>Alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia, trombocitopenia)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38° C.
<i>Náuseas y vómitos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Hidratar convenientemente. • Limitar el consumo de cafeína.
<i>Diarrea</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades. • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol. • Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos. • Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces o existe riesgo de deshidratación, acudir al médico.
<i>Alteración función renal y/o hepática</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico estrecho.
<i>Malestar general, cansancio</i>	<ul style="list-style-type: none"> • No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día).

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo.
- Embarazo y lactancia.
- En asociación con la vacuna contra la fiebre amarilla.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección. En caso de extravasación aplicar frío local.

FÁRMACO: DABRAFENIB + TRAMETINIB

PACIENTE:

- ▶ Sexo.
- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Status BRAF.
- ▶ Indicación:
 - Tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600.
 - Tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma con mutación BRAF V600 en Estadio III, tras una resección completa. (NO FINANCIADO).

DOSIS:

▶ DOSIS RECOMENDADA:

- Dosis Dabrafenib: 150 mg (dos cápsulas de 75 mg) cada 12 horas.
- Dosis Trametinib: 2 mg (1 comprimido de 2 mg) cada 24 horas.

▶ AJUSTES DE DOSIS:

Para el manejo de las reacciones adversas puede ser necesario reducciones de dosis o suspensión de tratamiento. Si una reacción adversa se resuelve es posible el reescalado de dosis. Cuando la toxicidad se asocia a un sólo fármaco, se reducirá sólo la dosis de dicho fármaco.

Los niveles de reducción son:

NIVEL DE DOSIS	DABRAFENIB	TRAMETINIB
DOSIS DE INICIO	150mg cada 12 horas	2mg cada 24 horas
1ª REDUCCIÓN	100mg cada 12 horas	1,5mg cada 24 horas
2ª REDUCCIÓN	75mg cada 12 horas	1mg cada 24 horas
3ª REDUCCIÓN	50mg cada 12 horas	1mg cada 24 horas

▶ INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA

	DABRAFENIB	TRAMETINIB
INSUFICIENCIA RENAL		
Leve-moderada	No ajuste	No ajuste
Grave	No hay datos, precaución	No hay datos, precaución
INSUFICIENCIA HEPÁTICA		
Leve	No ajuste	No ajuste
Moderada-grave	No hay datos, precaución	No hay datos, precaución

ADMINISTRACIÓN:

- ▶ Administrar dabrafenib y trametinib tragándolas enteras con agua, en ayunas (tomar 1 hora antes o dos horas después de las comidas). No mezclar con alimentos ni otros líquidos.
- ▶ Fijar las horas de administración: __:__ h.
- ▶ Dabrafenib se toma cada 12 horas y trametinib se toma cada 24 horas.
- ▶ En caso de vómitos, no debe tomar ninguna dosis adicional y esperar a la siguiente toma.
- ▶ En caso de olvido de dosis, tomar la dosis tan pronto como sea posible. Esperar a la siguiente toma de dabrafenib si faltan menos de 6 horas, o menos de 12 horas en el caso de trametinib.

MEDICACIÓN CONCOMINANTE:

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**

	DABRAFENIB	TRAMETINIB
INHIBIDORES/INDUCTORES ENZIMÁTICOS	Sustrato de CYP2C8 y CYP3A4	Sustrato de P-gp
INDUCCIÓN/INHIBICIÓN	Induce CYP3A4, CYP2Cs y CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19, UDP, UGT y algunos transportadores. Inhibe CYP3A4	

EFECTOS ADVERSOS:

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
<i>Neoplasias malignas cutáneas: carcinoma cutáneo de células escamosas (cce), melanoma</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento. • Valorar beneficio-riesgo.
<i>Cáncer no-cutáneo con mutación-ras-positiva. (dabrafenib)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento. • Valorar beneficio-riesgo.
<i>Hemorragias</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar o vigilar el uso concomitante anticoagulantes o antiplaquetarios.
<i>Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si tiene fiebre mayor de 38°C.
<i>Disminución de la fevi (trametinib)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar ECG. • Si reducción absoluta de >10% de la FEVI en comparación con la situación basal y está por debajo del límite inferior normal establecido, es necesario reducir dosis. Si es grado 3 ó 4, suspender.
<i>Riesgo de infecciones. pirexia (dabrafenib)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Si t^a> 38,5°C consultar al médico. <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir tratamiento. Reiniciar con igual dosis cuando se resuelva. • Fiebre recurrente, reducir un nivel de dosis.
<i>Hipertensión</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Control de la tensión frecuente. • Dieta sin sal ni cafeína. • Consultar al médico.

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
<i>Enfermedad pulmonar intersticial (epi)/pneumonitis (trametinib)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorización estrecha. • Consultar al médico si síntomas: tos, disnea, hipoxia. • Puede requerir reducción de dosis.
<i>Alteraciones visuales (trametinib)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión oftalmológica si disminución de la visión central, visión borrosa o pérdida de visión. • Puede ser necesario reducir la dosis. En casos confirmados de oclusión de las venas retinianas es necesario suspender trametinib.
<i>Uveítis (dabrafenib)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicar tratamiento local. Si no se resuelve suspender dabrafenib. Reiniciar reduciendo en un nivel de dosis.
<i>Erupción, alteraciones cutáneas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Protegerse del sol. Hidratación. • Seguimiento.
<i>Pancreatitis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico.
<i>Trombosis venosa profunda/ embolismo pulmonar</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Acudir a urgencias si síntomas: respiración entrecortada, dolor en el pecho, hinchazón de brazos o piernas.
<i>Náuseas, vómitos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.
<i>Diarrea</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.

PRECAUCIONES:

- ▶ Insuficiencia renal grave y en insuficiencia hepática moderada o grave.
- ▶ Pacientes con FEVI disminuida.
- ▶ Pacientes en tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes por aumento del riesgo de hemorragia.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- ▶ Indicar la importancia de tomar el fármaco a la misma hora todos los días.
- ▶ Explicar cómo guardar y eliminar el fármaco:
- ▶ Mantenerlos en su envase original, protegidos de la luz y la humedad, por debajo de 30°C.
- ▶ Educación sobre fotoprotección.
- ▶ Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y durante las 16 semanas siguientes tras interrumpir el tratamiento. Los anticonceptivos hormonales pueden ver disminuida su eficacia por lo que deben emplearse de manera combinada con otra medida.

ADHERENCIA:

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación).
- ▶ ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
- ▶ Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
- ▶ Seguimiento de visitas.
- ▶ Preguntar directamente al paciente.

FÁRMACO: ENCORAFENIB + BINIMETINIB

PACIENTE:

- ▶ Sexo.
- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Status BRAF.
- ▶ Indicación: adultos para el tratamiento del melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600.

DOSIS:

▶ DOSIS RECOMENDADA:

- Dosis de Encorafenib: 450mg cada 24 horas.
- Dosis de Binimetinib: 45mg cada 12 horas.

▶ AJUSTE DE DOSIS:

Para el manejo de las reacciones adversas puede ser necesario reducciones de dosis o suspensión de tratamiento. Cuando la toxicidad se asocia a un sólo fármaco, se reducirá sólo la dosis de dicho fármaco.

Interrupción temporal o definitiva: Excepto cuando el motivo de suspensión se asocia exclusivamente a uno de los fármacos, ambos deben interrumpirse o suspenderse simultáneamente. Encorafenib no se tolera bien a la dosis de 450 mg en monoterapia por lo que, con la interrupción temporal de binimetinib, se reducirá la dosis a 300mg/24h.

NIVEL DE DOSIS	ENCORAFENIB	BINIMETINIB
DOSIS INICIAL	450mg (6 cápsulas de 75mg) /24h	45mg (3 comprimidos) /12h
1ª REDUCCIÓN DE DOSIS	300mg (4 cápsulas de 75mg) /24h	30mg (2 comprimidos) /12h
2ª REDUCCIÓN DE DOSIS	225mg (3 cápsulas de 75mg) /24h	Suspender
MODIFICACIONES POSTERIORES	Datos limitados para 100 mg (2 cápsulas de 50 mg) /24h. Siguiete reducción: suspender.	Suspender

▶ INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA

	ENCORAFENIB	BINIMETINIB
INSUFICIENCIA RENAL		
Leve	No ajuste	No ajuste
Moderada-grave	No hay datos, precaución	No ajuste
INSUFICIENCIA HEPÁTICA		
Leve	300mg/24h con precaución	No ajuste
Moderada-grave	No hay datos, no recomendado	No hay datos, no recomendado

ADMINISTRACIÓN:

- ▶ Administrar encorafenib y binimetinib tragándolas enteras con agua.
- ▶ Se pueden tomar con o sin alimentos.
- ▶ Fijar las horas de administración: ___:___ h.
- ▶ Binimetinib se toma cada 12 horas y encorafenib se toma cada 24 horas.
- ▶ En caso de vómitos, no debe tomar ninguna dosis adicional y esperar a la siguiente toma.
- ▶ En caso de olvido de dosis, tomar la dosis tan pronto como sea posible, pero no si falta menos de 6 horas para la siguiente dosis de binimetinib o menos de 12 horas para la siguiente dosis de encorafenib.

MEDICACIÓN CONCOMINANTE:

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

▶ INTERACCIONES:

	ENCORAFENIB	BINIMETINIB
INDUCTORES/INHIBIDORES ENZIMÁTICOS	Sustrato de CYP3A4	Sustrato de UGT1A1, CYP1A2 y P-gp
INDUCCIÓN/INHIBICIÓN	Inhibidor/inductor CYP3A4 Inhibidor UGT1A1, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2 y P-gp	Inductor CYP1A2 Inhibidor débil de OAT3

EFECTOS ADVERSOS:

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
<i>Neoplasias malignas cutáneas: carcinoma cutáneo de células escamosas (cce), carcinoma basocelular, papiloma de piel</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento con pruebas de imagen.
<i>Anemia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico.
<i>Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica, disgeusia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de temperaturas extremas (guantes y calcetines). • No usar agua muy caliente o fría para ducharse o lavarse las manos, o lavar platos. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo. • Preparar alimentos con variedad de colores y texturas. • Usar hierbas aromáticas y especias para realzar el sabor.
<i>Trastornos oculares: alteración visual, desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (encorafenib); uveítis (binimetinib)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión oftalmológica si disminución de la visión central, visión borrosa o pérdida de visión. • Reducción de dosis si es necesario.
<i>Disfunción del ventrículo izquierdo (encorafenib) prolongación del intervalo qtc (binimetinib)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar ECG.
<i>Trastornos vasculares: hemorragia, hipertensión Tromboembolismo venoso (encorafenib)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar uso concomitante de antiagregantes y anticoagulantes. • Control de la tensión frecuente. • Dieta sin sal ni cafeína. • Acudir a urgencias si síntomas: respiración entrecortada, dolor en el pecho, hinchazón de brazos o piernas.

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
<i>Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (encorafenib)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar si síntomas: Dificultad respiratoria (falta de aire) especialmente al hacer ejercicio, tos seca y crónica, debilidad y fatiga, molestias en el pecho.
<i>Náuseas, vómitos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar la medicación prescrita para manejar las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.
<i>Diarrea, estreñimiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
<i>Pancreatitis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico.
<i>Afectación cutánea: erupción, piel seca, prurito, alopecia, fotosensibilidad, eritema. Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (epp) (binimetinib)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar el sol directo. Hidratación. Mantenerse en lugares frescos. Usar protección solar. • Remojar pies y manos con agua fría. • No usar agua muy caliente para ducharse o lavarse las manos, o lavar platos. Evitar detergentes. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
<i>Dolor muscular y articular aumento de la creatinfosfoquinasa (ck) y rabdomiolisis (encorafenib)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar a su médico la toma de analgésicos. • Ajuste de dosis.
<i>Fallo renal</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico.
<i>Pirexia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Si t^a> 38,5°C consultar al médico.
<i>Edema periférico</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Consultar si aumento de volumen en extremidades inferiores. • Usar medias de compresión.
<i>Fatiga</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Priorizar actividades. • Solicitar ayuda cuando sea necesario. • Mantener una rutina estructurada, estar activo. • Mejorar la calidad del sueño. • Mantener un equilibrio diario entre actividad física y descanso, limitar el tiempo en la cama al del sueño.
<i>Alteraciones enzimáticas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico.

PRECAUCIONES:

- ▶ Insuficiencia renal grave y en insuficiencia hepática moderada o grave.
- ▶ Pacientes con FEVI disminuida.
- ▶ Pacientes en tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes por aumento del riesgo de hemorragia.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- ▶ Indicar la importancia de tomar el fármaco a la misma hora todos los días.
- ▶ Explicar cómo guardar y eliminar el fármaco:
- ▶ Mantenerlos en su envase original, protegidos de la luz y la humedad, por debajo de 30°C
- ▶ Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Educación sobre fotoprotección.

- ▶ Medidas anticonceptivas a eficaces durante el tratamiento y hasta un mes después de la última dosis. Los anticonceptivos hormonales pueden ver disminuida su eficacia al administrarse con encorafenib, por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo adicional y alternativo durante el tratamiento y al menos un mes desde la última dosis.

ADHERENCIA:

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación).
- ▶ ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
- ▶ Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
- ▶ Seguimiento de visitas.
- ▶ Preguntar directamente al paciente.

FÁRMACO: VEMURAFENIB + COBIMETINIB

PACIENTE:

- ▶ Sexo.
- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Status BRAF.
- ▶ Indicación:
 - Combinación: adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva.

DOSIS:

▶ DOSIS RECOMENDADA:

- Dosis de Vemurafenib: 960 mg (4 comprimidos de 240 mg) cada 12 horas diariamente.
- Dosis de Cobimetinib: 60 mg (3 comprimidos de 20 mg) cada 24 horas durante 21 días, seguido de 7 días de descanso (ciclo de 28 días).

▶ AJUSTE DE DOSIS

Para el manejo de las reacciones adversas puede ser necesario reducciones de dosis o suspensión de tratamiento. No se permite reescalado de dosis. La reducción de ambos fármacos es independiente.

NIVEL DE DOSIS	VEMURAFENIB	COBIMETINIB
DOSIS INICIAL	960mg (4 comprimidos de 240 mg) cada 12 horas	60mg (3 comprimidos) cada 24h (21ON/7OFF)
1ª REDUCCIÓN DE DOSIS	720mg (3 comprimidos de 240 mg) cada 12 horas	40mg (2 comprimidos) cada 24h (21ON/7OFF)
2ª REDUCCIÓN DE DOSIS	480mg (2 comprimidos de 240 mg) cada 12 horas	20mg (1 comprimidos) cada 24h (21ON/7OFF)
MODIFICACIONES POSTERIORES	Suspender	Suspender

▶ INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA

	VEMURAFENIB	COBIMETINIB
INSUFICIENCIA RENAL		
Leve-moderada	No ajuste	No ajuste
Grave	No hay datos, precaución	No hay datos, precaución
INSUFICIENCIA HEPÁTICA		
Leve	No hay datos, precaución	No ajuste
Moderada-grave	No hay datos, precaución	No ajuste

ADMINISTRACIÓN:

- ▶ Administrar vemurafenib y cobimetinib tragándolas enteras con agua.
- ▶ Se pueden tomar con o sin alimentos. Debe evitarse la administración constante de vemurafenib con el estómago vacío.
- ▶ Fijar las horas de administración: ____:____ h.
- ▶ En caso de vómitos, no debe tomar ninguna dosis adicional y esperar a la siguiente toma.
- ▶ En caso de olvido de dosis, tomar la dosis tan pronto como sea posible, pero no si falta menos de 4 horas para la siguiente dosis de vemurafenib o menos de 12 horas para la siguiente dosis de cobimetinib.

MEDICACIÓN CONCOMINANTE:

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

INTERACCIONES:

	VEMURAFENIB	COBIMETINIB
INDUCTORES/INHIBIDORES ENZIMÁTICOS	Sustrato de CYP3A4, P-gp y BCRP	Sustrato de CYP3A4 y P-gp
INDUCCIÓN/INHIBICIÓN	Inhibidor CYP1A2, P-gp Inductor CYP3A4, CYP2B6	Inductor CYP1A2 y BCRP

EFECTOS ADVERSOS:

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
<i>Neoplasias malignas cutáneas: carcinoma cutáneo de células escamosas (cce), carcinoma basocelular, papiloma de piel</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento con pruebas de imagen.
<i>Anemia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento analítico.
<i>Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica, disgeusia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger manos y pies de temperaturas extremas (guantes y calcetines). • No usar agua muy caliente o fría para ducharse o lavarse las manos, o lavar platos. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo. • Preparar alimentos con variedad de colores y texturas. • Usar hierbas aromáticas y especias para realzar el sabor.
<i>Trastornos oculares: alteración visual, desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, uveítis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión oftalmológica si disminución de la visión central, visión borrosa o pérdida de visión. • Reducción de dosis si es necesario.
<i>Disfusión del ventrículo izquierdo</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar ECG.
<i>Trastornos vasculares: hemorragia hipertensión, tromboembolismo venoso</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar uso concomitante de antiagregantes y anticoagulantes. • Control de la tensión frecuente. • Dieta sin sal ni cafeína. • Acudir a urgencias si síntomas: respiración entrecortada, dolor en el pecho, hinchazón de brazos o piernas.
<i>Náuseas, vómitos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar la medicación prescrita para manejar las náuseas. - Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
<i>Diarrea, estreñimiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> Hidratación adecuada. Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
<i>Estreñimiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano).
<i>Pancreatitis</i>	<ul style="list-style-type: none"> Seguimiento analítico.
<i>Afectación cutánea: erupción, piel seca, prurito, alopecia, fotosensibilidad, eritema, sdme palmoplantar</i>	<ul style="list-style-type: none"> Evitar el sol directo. Hidratación. Mantenerse en lugares frescos. Remojar pies y manos con agua fría. No usar agua muy caliente para ducharse o lavarse las manos, o lavar platos. Evitar detergentes. Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
<i>Dolor muscular y articular</i>	<ul style="list-style-type: none"> Consultar a su médico la toma de analgésicos. Ajuste de dosis.
<i>Fallo renal</i>	<ul style="list-style-type: none"> Seguimiento analítico.
<i>Pirexia</i>	<ul style="list-style-type: none"> Si $t^{\circ} > 38,5^{\circ}\text{C}$ consultar al médico.
<i>Edema periférico</i>	<ul style="list-style-type: none"> Consultar si aumento de volumen en extremidades inferiores. Usar medias de compresión.
<i>Fatiga</i>	<ul style="list-style-type: none"> Priorizar actividades. Solicitar ayuda cuando sea necesario. Mantener una rutina estructurada, estar activo. Mejorar la calidad del sueño. Mantener un equilibrio diario entre actividad física y descanso, limitar el tiempo en la cama al del sueño.
<i>Alteraciones enzimáticas</i>	<ul style="list-style-type: none"> Seguimiento analítico.

PRECAUCIONES:

- ▶ Insuficiencia renal grave y en insuficiencia hepática moderada o grave.
- ▶ Pacientes con FEVI disminuida.
- ▶ Pacientes en tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes por aumento del riesgo de hemorragia.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- ▶ Indicar la importancia de tomar el fármaco a la misma hora todos los días.
- ▶ Explicar cómo guardar y eliminar el fármaco:
- ▶ Mantenerlos en su envase original, protegidos de la luz y la humedad.
- ▶ Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Educación sobre fotoprotección.
- ▶ Utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta tres (para cobimetinib) o seis meses (para vemurafenib) después de la última dosis.

ADHERENCIA:

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación).
- ▶ ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
- ▶ Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
- ▶ Seguimiento de visitas.
- ▶ Preguntar directamente al paciente.

FÁRMACO: TEBENTAFUSP

PACIENTE:

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ HLA*02:01.
- ▶ Estadío.
- ▶ Indicaciones:
 - Tebentafusp está indicado en monoterapia para el tratamiento del melanoma uveal irresecable o metastásico en pacientes adultos con antígeno leucocitario humano (HLA)-A*02:01 positivo.

DOSIS:

- ▶ **DOSIS ESCALADO:**
 - 20 microgramos el día 1.
 - 30 microgramos el día 8.
 - 68 microgramos el día 15.
- ▶ **DOSIS ESCALADO:** 68 microgramos una vez a la semana hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- ▶ **MEDICACIÓN PREVIA:**
 - Para minimizar el riesgo de hipotensión asociada con el síndrome de liberación de citocinas (SLC), antes de empezar la perfusión con tebentafusp se deben administrar líquidos por vía intravenosa en función de la evaluación clínica y el estado de volemia del paciente.
 - En pacientes con insuficiencia suprarrenal preexistente que reciben tratamiento de mantenimiento con corticoesteroides sistémicos, debe considerarse un ajuste de la dosis del corticoesteroide para controlar el riesgo de hipotensión.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
 - Tebentafusp no requiere ajuste de dosis. Si se sospecha de SLC (síndrome de liberación de citoquinas), los síntomas deben identificarse y tratarse rápidamente.

GRADO DEL SLC*	TRATAMIENTO
Grado 1 Temperatura ≥ 38 °C Sin hipotensión ni hipoxia	<ul style="list-style-type: none">• Continuar el tratamiento y administrar tratamiento sintomático. Vigilar el aumento de la gravedad del SLC.

GRADO DEL SLC*	TRATAMIENTO
<p>Grado 2 Temperatura ≥ 38 °C</p> <p>Hipotensión que responde a la administración de líquidos y no requiere vasopresores</p> <p>La necesidad de oxígeno incluye oxigenoterapia de bajo flujo con cánula nasal (aporte de oxígeno ≤ 6 l/min) o con oxígeno indirecto</p>	<ul style="list-style-type: none"> Continuar el tratamiento y administrar líquidos en bolo intravenoso y oxigenoterapia de bajo flujo con cánula nasal o mediante oxígeno indirecto, según se necesite. Si la hipotensión y la hipoxia no mejoran en 3 horas o el SLC empeora, administrar una dosis alta de corticoesteroide por vía intravenosa (p. ej., 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente). Para el SLC de grado 2 persistente (de 2 a 3 horas de duración) o recurrente (aparición de SLC de grado ≥ 2 con más de una dosis), administrar medicación previa con corticoesteroides (p. ej., 4 mg de dexametasona o equivalente) al menos 30 minutos antes de la siguiente dosis.
<p>Grado 3 Temperatura ≥ 38 °C</p> <p>Requiere vasopresores con o sin vasopresina</p> <p>Requiere oxigenoterapia de alto flujo con cánula nasal (aporte de oxígeno > 6 l/min), mascarilla facial, mascarilla con reservorio o mascarilla Venturi</p>	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir el tratamiento con KIMMTRAK hasta que el SLC y sus secuelas desaparezcan. Administrar una dosis alta de corticoesteroide por vía intravenosa (p. ej., 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente). Administrar tocilizumab según se necesite <ul style="list-style-type: none"> Peso del paciente ≤ 30 kg: 12 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora Peso del paciente ≥ 30 kg: 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (dosis máxima de 800 mg) Reanudar el tratamiento con KIMMTRAK a la misma dosis (es decir, no aumentar la dosis si el SLC de grado 3 apareció durante el aumento gradual inicial de la dosis; reanudar el aumento gradual una vez que se tolere la dosis). Para el SLC de grado 3, se debe administrar medicación previa con corticoesteroides (p. ej., 4 mg de dexametasona o equivalente) al menos 30 minutos antes de la siguiente dosis.
<p>Grado 4 Temperatura ≥ 38 °C</p> <p>Requiere múltiples vasopresores (excluida la vasopresina)</p> <p>Requiere presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Suspender de manera permanente el tratamiento con KIMMTRAK. Administrar un corticoesteroide por vía intravenosa (p. ej., 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente).

* Basado en los criterios de clasificación del SLC de la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (ASTCT) (Lee et al., 2019).

Guía de tratamiento para reacciones cutáneas agudas:

REACCIONES ADVERSAS	GRAVEDAD*	TRATAMIENTO
Reacciones cutáneas agudas	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir el tratamiento con KIMMTRAK hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales. Administrar tratamiento antipruriginoso (p. ej., antihistamínico no sedante de acción prolongada). Administrar tratamiento tópico con corticoesteroides para la erupción sintomática que no responde al tratamiento antipruriginoso. En el caso de síntomas persistentes, administrar esteroides sistémicos. Reanudar el aumento gradual de la dosis de KIMMTRAK si la dosis actual es menor de 68 μg o reanudar el tratamiento a la misma dosis si el aumento gradual ha finalizado.
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir el tratamiento con KIMMTRAK hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales. Administrar tratamiento tópico con corticoesteroides y corticoesteroides orales. En el caso de reacciones persistentes que no respondan a los esteroides orales, considerar el uso de un corticoesteroide por vía intravenosa (p. ej., 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente). Reanudar el tratamiento con KIMMTRAK a la misma dosis (es decir, no aumentar la dosis gradualmente si han aparecido reacciones cutáneas de grado 3 durante el aumento gradual inicial de la dosis; reanudar el aumento gradual una vez que se tolere la dosis).
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspender de forma permanente el tratamiento con KIMMTRAK. Administrar tratamiento con corticoesteroides por vía intravenosa. (p. ej., 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente).

- ▶ En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada no es necesario ajustar la dosis, y en insuficiencia renal grave se debe realizar con precaución y bajo estrecha vigilancia.
- ▶ Los pacientes con enfermedades cardíacas, prolongación del intervalo QT y factores de riesgo de insuficiencia cardíaca deben mantenerse bajo estrecha vigilancia.

ADMINISTRACIÓN:

- ▶ El periodo de perfusión intravenosa recomendado es 15 a 20 minutos. Debe utilizarse un equipo de perfusión con filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas, de 0,2 micras.
- ▶ Tras completar la perfusión, irrigue la vía de perfusión con un volumen adecuado de solución inyectable estéril de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) para asegurarse de que se administra todo el contenido de la bolsa de perfusión. No debe administrarse en forma de inyección intravenosa lenta ni en bolo.

Tres primeras dosis de tratamiento

- ▶ Las tres primeras dosis deben administrarse en un entorno hospitalario con vigilancia durante la noche de los signos y síntomas del SLC durante al menos 16 horas. Se deben vigilar las constantes vitales antes de la administración y al menos cada 4 horas hasta la remisión de los síntomas. Si está clínicamente indicado, se debe realizar una vigilancia más frecuente o prolongar la hospitalización.
- ▶ Si los pacientes experimentan hipotensión de grado 3 o 4 durante alguna de las tres primeras perfusiones, deberán ser vigilados cada hora durante al menos 4 horas en un servicio ambulatorio en las tres siguientes perfusiones.

Dosis de tratamiento posteriores

- ▶ Una vez tolerado el nivel de dosis de 68 µg (es decir, ausencia de hipotensión de grado ≥ 2 que requiera intervención médica), las siguientes dosis pueden administrarse en un servicio ambulatorio apropiado. Se debe mantener a los pacientes en observación un mínimo de 60 minutos después de cada perfusión. En el caso de los pacientes que hayan recibido tratamiento ambulatorio con tebentafusp durante al menos 3 meses y no hayan experimentado ninguna interrupción mayor de 2 semanas, se podrá reducir la vigilancia ambulatoria después de la perfusión a un mínimo de 30 minutos para las siguientes dosis.

MEDICACIÓN CONCOMINANTE:

- ▶ No se han realizado estudios formales de interacciones con tebentafusp.
- ▶ El inicio del tratamiento con tebentafusp provoca una liberación transitoria de citoquinas que puede inhibir las enzimas CYP450. El mayor riesgo de interacción medicamentosa se produce en las primeras 24 horas posteriores a las tres primeras dosis de tebentafusp en pacientes que reciben de manera concomitante sustratos de CYP450, especialmente aquellos con un índice terapéutico estrecho. A estos pacientes se les deben realizar controles de toxicidad (p. ej., warfarina) o de concentraciones de fármacos (p. ej., ciclosporina). Se debe ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes según se necesite.

EFECTOS ADVERSOS:

REACCIONES ADVERSAS	
Infecciones e infestaciones	
<i>Frecuentes</i>	Nasofaringitis.
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Muy frecuentes</i>	Síndrome de liberación de citocinas.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Muy frecuentes</i>	Disminución del apetito, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipopotasemia.
<i>Poco frecuentes</i>	Síndrome de lisis tumoral.
Trastornos psiquiátricos	
<i>Muy frecuentes</i>	Insomnio.
<i>Frecuentes</i>	Ansiedad.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	Cefalea, mareo, parestesia.
<i>Frecuentes</i>	Trastorno del gusto.
Trastornos cardíacos	
<i>Muy frecuentes</i>	Taquicardia.
<i>Frecuentes</i>	Arritmia, fibrilación auricular.
<i>Poco frecuentes</i>	Angina de pecho, insuficiencia cardíaca.
Trastornos vasculares	
<i>Muy frecuentes</i>	Hipotensión, rubor, hipertensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Muy frecuentes</i>	Tos, disnea.
<i>Frecuentes</i>	Dolor orofaríngeo, hipoxia.
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes</i>	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Muy frecuentes</i>	Erupción, prurito, piel seca, hipo/hiperpigmentación, eritema.
<i>Frecuentes</i>	Alopecia, sudores nocturnos.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Muy frecuentes</i>	Artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor en una extremidad.
<i>Frecuentes</i>	Espasmo muscular.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<i>Muy frecuentes</i>	Pirexia, fatiga, escalofríos, edema, síndrome pseudogripal.
Exploraciones complementarias	
<i>Muy frecuentes</i>	Aspartato aminotransferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, lipasa elevada, anemia, recuento de linfocitos disminuido, fosfato en sangre disminuido, creatinina en sangre elevada.
<i>Frecuentes</i>	Amilasa elevada, gamma-glutamilttransferasa elevada, recuento de leucocitos elevado, fosfatasa alcalina en sangre elevada, glucosa en sangre elevada.
<i>Poco frecuentes</i>	Prolongación del intervalo QT en electrocardiograma.

CONTRAINDICACIONES:

- ▶ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- ▶ Informar a los pacientes de los efectos adversos como el SLC y sus síntomas.

FÁRMACO: AVELUMAB

PACIENTE:

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Indicaciones:
 - Avelumab en monoterapia está indicado para el tratamiento en adultos de carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico.

DOSIS:

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
 - En monoterapia: 800 mg cada 2 semanas.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
 - Avelumab no requiere ajuste de dosis.
- ▶ **REVISAR:**
 - Hemograma.
 - Bioquímica con glucemia y electrolitos.
 - Función renal.
 - Función tiroidea (TSH) y adrenal.
 - Determinación de GPT, GOT y GGT.

ADMINISTRACIÓN:

- ▶ Administrar como infusión intravenosa durante 60 minutos con un filtro de 0,2 µm de baja unión a proteínas.

MEDICACIÓN CONCOMINANTE:

- ▶ No se han realizado estudios de interacciones. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP), no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de Avelumab.
- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

EFFECTOS ADVERSOS:

- ▶ Las reacciones adversas asociadas a avelumab son de origen inmunitario. La mayoría, incluidas las graves, se resolvieron tras el inicio de un tratamiento médico adecuado o la retirada de avelumab.
- ▶ Las reacciones adversas más frecuentes con avelumab fueron fatiga (30,0%), náuseas (23,6%), diarrea (18,5%), estreñimiento (18,1%), disminución del apetito (17,6%), reacciones asociadas a una perfusión (15,9%), vómitos (15,6%) y pérdida de peso (14,5%).
- ▶ Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes fueron anemia (5,6%), hipertensión (3,9%), hiponatremia (3,6%), disnea (3,5%) y dolor abdominal (2,6%). Las reacciones adversas graves fueron reacciones adversas de origen inmunitario y reacciones asociadas a una perfusión.

PRECAUCIONES:

- ▶ Pueden producirse reacciones durante la infusión.
- ▶ Reacciones inmunomediadas graves: pueden ser de graves a mortales y suelen ocurrir durante el curso del tratamiento con avelumab, pero pueden desarrollarse meses después de la interrupción de la terapia. Pueden incluir enterocolitis, perforación o hemorragia intestinal, hepatitis, dermatitis, neuropatía, endocrinopatía, neumonitis, así como toxicidades en otros sistemas orgánicos.
- ▶ Los pacientes con infección activa, enfermedad autoinmune, condiciones que requieran terapia inmunosupresora fueron excluidos de los ensayos clínicos.
- ▶ Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes, como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos, como hipo o hipertiroidismo o diabetes mellitus.
- ▶ Recordar al paciente los síntomas relacionados con la infusión: enrojecimiento, urticaria, edema, erupción, náuseas, alteraciones de frecuencia cardíaca, disnea dolor de espalda.

FÁRMACO: CEMIPLIMAB

PACIENTE:

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Indicaciones:
 - Cemiplimab en monoterapia está indicado para el tratamiento en adultos de carcinoma de células escamosas.

DOSIS:

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
 - En monoterapia 350 mg, cada 3 semanas.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
 - No se debe realizar ningún ajuste de dosis, solo es necesario el retraso de la dosis o la interrupción del tratamiento en caso de reacciones adversas inmunomediadas.
- ▶ **REVISAR:**
 - Hemograma.
 - Bioquímica con glucemia y electrolitos.
 - Función renal.
 - Función tiroidea (TSH) y adrenal.
 - Determinación de GPT, GOT y GGT.

ADMINISTRACIÓN:

- ▶ Administrar como infusión intravenosa durante 30 minutos con un filtro de 0,2 µm de baja unión a proteínas.
- ▶ No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- ▶ Se trata de un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.

MEDICACIÓN CONCOMINANTE:

- ▶ No se han realizado estudios de interacciones. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP), no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de cemiplimab.

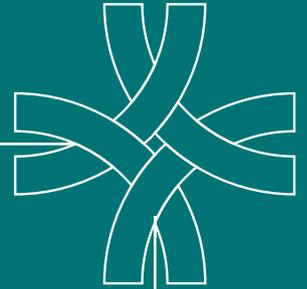
- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
 - Se deben evitar corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento debido a posible interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia. Sin embargo, en caso de tratamiento de reacciones adversas inmuno-relacionadas con cemiplimab pueden utilizarse.

EFFECTOS ADVERSOS:

- ▶ Las reacciones adversas inmunomediadas más frecuentes fueron hipotiroidismo (6,8 %), hipertiroidismo (3,0 %), neumonitis inmunomediada (2,6 %), hepatitis inmunomediada (2,4 %), colitis inmunomediada (2,0 %) y reacciones adversas cutáneas inmunomediadas (1,9 %).

PRECAUCIONES:

- ▶ Pueden producirse reacciones durante la infusión.
- ▶ Reacciones inmunomediadas graves: pueden ser de graves a mortales y suelen ocurrir durante el curso del tratamiento con cemiplimab, pero pueden desarrollarse meses después de la interrupción de la terapia. Pueden incluir enterocolitis, perforación o hemorragia intestinal, hepatitis, dermatitis, neuropatía, endocrinopatía, neumonitis, así como toxicidades en otros sistemas orgánicos.
- ▶ Los pacientes con infección activa, enfermedad autoinmune, condiciones que requieran terapia inmunosupresora fueron excluidos de los ensayos clínicos.
- ▶ Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes, como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos, como hipo o hipertiroidismo o diabetes mellitus.
- ▶ Recordar al paciente los síntomas relacionados con la infusión: enrojecimiento, urticaria, edema, erupción, náuseas, alteraciones de frecuencia cardíaca, disnea dolor de espalda.



PARTE 4

BIBLIOGRAFÍA



01. Strashilov S. and Yordanov A. Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun; 22 (12): 6395.
02. Garbe C., Amaral T., Peris K., Hauschild A., Arenberger P., Basset-Seguín N., et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022 Jul; 170: 236-255.
03. Serman N, Vranic S, Glibo M, Serman L, Bukvic Mokos Z. Factores de riesgo genéticos en la etiopatogénesis del melanoma y el papel del asesoramiento genético: una revisión concisa. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022; 22(5):673-682. Publicado el 16 de septiembre de 2022. doi:10.17305/bjbms.2021.7378.
04. GV L. Cutaneous melanoma. *The Lancet (British Edition).* 402. *The Lancet (British Edition).* 402..
05. International Agency for Research on Cancer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). <http://gco.iarc.fr/>.
06. Red Española de Registros de Cáncer. Disponible en: <https://www.redecan.org>
07. Strashilov S. and Yordanov A. Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun; 22 (12): 6395.
08. Green A.C., Williams G.M., Logan V. and Strutton G.M. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol.* 2011 Jan; 29 (3): 257-263.
09. Nagore E, Moreno-Ramírez D, Ortiz-Romero P, Martín-Sánchez E, Martínez-Fernández A, Puig S. Epidemiology of Melanoma in Spain: Estimation of Number of Patients With Stage III Disease Eligible for Adjuvant Therapies. *Actas Dermosifiliogr.* 2022 Apr; 113(4):354-362. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2021.11.003. Epub 2021 Nov 16. PMID: 35623725.
10. Majem M, Manzano JL, Marquez-Rodas I, Mujika K, Muñoz-Couselo E, Pérez-Ruiz E, de la Cruz-Merino L, Espinosa E, Gonzalez-Cao M, Berrocal A. SEOM clinical guideline for the management of cutaneous melanoma (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021 May; 23(5):948-960. doi: 10.1007/s12094-020-02539-9. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33651321; PMCID: PMC8057998.
11. Walter FM, Prevost AT, Vasconcelos J, Hall PN, Burrows NP, Morris HC, Kinmonth AL, Emery JD. Using the 7-point checklist as a diagnostic aid for pigmented skin lesions in general practice: a diagnostic validation study. *Br J Gen Pract.* 2013 May; 63(610):e345-53. doi: 10.3399/bjgp13X667213. PMID: 23643233; PMCID: PMC3635581.
12. Pizarro Á, Santiago JL, Santiago DI. Dermoscopy in the prevention and early diagnosis of melanoma: a biological perspective. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Jan-Feb; 106(1):3-6. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2014.06.005. Epub 2014 Aug 8. PMID: 25109768.
13. Gamo R, Pampín A, Floristán U. Reflectance Confocal Microscopy in Lentigo Maligna. *Actas Dermosifiliogr.* 2016 Dec; 107(10):830-835. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2016.07.012. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27614735.
14. Botella-Estrada R, Boada-García A, Carrera-Álvarez C, Fernández-Figueras M, González-Cao M, Moreno-Ramírez D, Nagore E, Ríos-Buceta L, Rodríguez-Peralto JL, Samaniego-González E, Tejera-Vaquerizo A, Vílchez-Márquez F, Descalzo-Gallego MA, García-Doval I. Clinical Practice Guideline on Melanoma From the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV). *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021 Feb; 112(2):142-152. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2020.07.003. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32721390.

15. Tejera-Vaquerizo A, Fernández-Figueras MT, Santos-Briz Á, Ríos-Martín JJ, Monteagudo C, Fernández-Flores Á, Requena C, Traves V, Descalzo-Gallego MÁ, Rodríguez-Peralto JL. Protocolo de diagnóstico histológico para muestras de pacientes con melanoma cutáneo. Documento de consenso de la SEAP y la AEDV para el Registro Nacional de Melanoma [Protocol for the histologic diagnosis of cutaneous melanoma: consensus statement of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV) for the National Cutaneous Melanoma Registry]. *Rev Esp Patol.* 2021 Jan-Mar;54(1):29-40. Spanish. doi: 10.1016/j.patol.2020.10.004. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33455691.
16. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018 Aug;18(8):775-784. doi: 10.1080/14737140.2018.1489246. PMID: 29923435; PMCID: PMC7652033.
17. NCCN ClinicalPracticeGuidelines in Oncology. Melanoma v.1.2024. Disponible en: www.nccn.org
18. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018 Aug;18(8):775-784. doi: 10.1080/14737140.2018.1489246. PMID: 29923435; PMCID: PMC7652033
19. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA et al. Nivolumab e ipilimumab neoadyuvantes en el melanoma resecable en estadio III. *N Inglés J Med.* 2024 de junio de 2. doi: 10.1056/NEJMoa2402604.
20. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1449-1461.
21. FICHA TECNICA OPDIVO 10 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 1 de febrero de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html#4.2
22. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de FEBRERO – 2025- NIVOLUMAB [Internet]. [citado 1 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=706934>
23. FICHA TECNICA KEYTRUDA 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 1 de febrero de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html#4.2
24. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de FEBRERO – 2025 – PEMBROLIZUMAB [Internet]. [citado 1 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=712570>
25. FICHA TECNICA TAFINLAR capsulas duras [Internet]. [citado 1 de febrero de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113865001/FT_113865001.html#4.8
26. FICHA TECNICA MEKINIST COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 1 de febrero de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114931002/FT_114931002.html
27. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de FEBRERO – 2025 – DABRAFENIB [Internet]. [citado 1 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=699781>

28. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de FEBRERO – 2025 – TRAMETINIB [Internet]. [citado 1 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=707728>
29. Van Akkooi AC, Hauschild A, Long GV, Mandala M, Kicinski M, Govaerts AS, Klauk I, Ouali M, Lorigan PC, Eggermont AM. COLUMBUS-AD: phase III study of adjuvant encorafenib + binimetinib in resected stage IIB/IIC BRAF V600-mutated melanoma. *Future Oncol.* 2023 Sep;19(30):2017-2027.
30. Martorell C, Do Pazo M. Formación Farmacéutica Continuada: curso de farmacia oncológica. Módulo 3: Melanoma maligno. Ediciones Mayo, S.A; 2019.
31. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma cutaneous Version 3.2023 . Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf
32. Ficha técnica Opdualag concentrado para solución para perfusión [Internet]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.
33. Ficha técnica Opdivo Concentrado para solución para perfusión [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014002/FT_1151014002.html
34. Ficha técnica Keytruda concentrado para solución para perfusión [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.htm
35. Ficha técnica Yervoy concentrado para solución para perfusión [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html
36. Carlino MS, Menzies AM, Atkinson V, et al. Long-term follow-up of standard-dose pembrolizumab plus reduced-dose ipilimumab in patients with advanced melanoma: KEYNOTE-029 Part 1B. *Clin Cancer Res* 2020;26:5086-5091.
37. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386:24-34.
38. Atkins MB, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 10;41(2):186-197. doi: 10.1200/JCO.22.01763. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36166727; PMCID: PMC9839305.
39. Ficha técnica Dacarbazina polvo para solución para perfusión [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62334/FT_62334.html
40. Ficha técnica Fotemustina polvo y disolvente para solución para perfusión [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62561/62561_ft.pdf
41. Informe de Posicionamiento terapéutico de talimogen laherparepvec (Imlygic®) en el tratamiento de melanoma irreseccable metastásico. [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-talimogen-laherparepvec-Imlygic-melanoma.pdf>
42. European Public Assessment Report (EPAR) de Kimmtrak® (tebentafusp). Procedure No. EMEA/H/C/004929/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessmentreport/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf

43. Zaar, O.; Gillstedt, M.; Lindelöf, B.; Wennberg-Larkö, A.-M.; Paoli, J. Merkel cell carcinoma incidence is increasing in Sweden. *J. Eur. Acad. Derm. Venereol* 2016, 30, 1708–1713.
44. Samarasinghe, V.; Madan, V. Nonmelanoma skin cancer. *Oncotarget* 2012, 5, 3–10.
45. Madan, V.; Lear, J.T.; Szeimies, R.-M. Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 2010, 375, 673–685.
46. Marzuka, A.G.; Book, S.E. Basal cell carcinoma: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J. Biol. Med.* 2015, 88, 167–179.
47. Cameron, M.C.; Lee, E.; Hibler, B.P.; Barker, C.A.; Mori, S.; Cordova, M.; Nehal, K.S.; Rossi, A.M. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J. Am. Acad. Derm.* 2018, 80, 303–317.
48. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001;144:832-840.
49. Scales, S.J.; de Sauvage, F.J. Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications.
50. Dummer, R.; Guminski, A.; Gutzmer, R.; Dirix, L.; Lewis, K.D.; Combemale, P.; Herd, R.M.; Kaatz, M.; Loquai, C.; Stratigos, A.J. The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J. Am. Acad. Derm.* 2016, 75, 113–125.
51. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, Arron ST, Friedlander PA, Marmur E, Rudin CM, Chang AL, Dirix L, Hou J, Yue H, Hauschild A; ERIVANCE BCC investigators. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jun;72(6):1021-6.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.021. PMID: 25981002.
52. Sekulic, A.; Migden, M.R.; Oro, A.E.; Dirix, L.; Lewis, K.D.; Hainsworth, J.D.; Solomon, J.A.; Yoo, S.; Arron, S.T.; Friedlander, P.A.; et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2012, 366, 2171–2179
53. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, Lewis KD, Basset-Seguin N, Chang ALS, Dalle S, Orland AF, Licitra L, Robert C, Ulrich C, Hauschild A, Migden MR, Dummer R, Li S, Yoo SY, Mohan K, Coates E, Jankovic V, Fiaschi N, Okoye E, Bassukas ID, Loquai C, De Giorgi V, Eroglu Z, Gutzmer R, Ulrich J, Puig S, Seebach F, Thurston G, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Lowy I, Bowler T, Fury MG. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):848-857. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00126-1. Epub 2021 May 14. PMID: 34000246.
54. Leiter, U.; Keim, U.; Eigentler, T.; Katalinic, A.; Holleczek, B.; Martus, P.; Garbe, C. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *Eur. J. Cancer* 2017, 137, 1860–1867.
55. Stratigos, A.; Garbe, C.; Malveyh, J.; Del Marmol, V.; Pehamberger, H.; Peris, K.; Becker, J.C.; Zalaudek, I.; Saiag, P.; Middleton, M.R.; et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur. J. Cancer* 2015, 51, 1989–2007.
56. Stratigos, A.J.; Garbe, C.; Dessinioti, C.; Bataille, V.; Bastholt, L.; Fargnoli, M.C.; Forsea, A.M.; Frenard, C.; Harwood, C.A.; Hauschild, A.; et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *J. Control. Release* 2020, 128, 60–82.

57. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2020;21:294-305.
58. Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol* 2021.
59. Amaral T, Osewold M, Presser D, et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real world data of patient profiles and treatment patterns. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33 Suppl 8:44-51.
60. Gross ND, Miller DM, Khushalani NI, Divi V, Ruiz ES, Lipson EJ, Meier F, Su YB, Swiecicki PL, Atlas J, Geiger JL, Hauschild A, Choe JH, Hughes BGM, Schadendorf D, Patel VA, Homsí J, Taube JM, Lim AM, Ferrarotto R, Yoo SY, Mathias M, Han H, Seebach F, Lowy I, Fury MG, Rischin D. Neoadjuvant cemiplimab and surgery for stage II-IV cutaneous squamous-cell carcinoma: follow-up and survival outcomes of a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023 Nov;24(11):1196-1205. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00459-X. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37875144.
61. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, et al. Phase II Study of Cetuximab As First-Line Single-Drug Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *J Clin Oncol* 2011;29:3419-3426.
62. Lewis CM, Glisson BS, Feng L, et al. A phase II study of gefitinib for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2012;18:1435-1446.
63. Hourbeigt K, Ehret M, Visseaux L, et al. Efficacy and safety of panitumumab alone or in association with radiotherapy in unresectable cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2789-2794.
64. Bertino G, Groselj A, Campana LG, Kunte C, Schepler H, Gehl J, Muir T, Clover JAP, Quagliano P, Kis E, Mascherini M, Bisase B, Pecorari G, Bechara F, Matteucci P, Odili J, Russano F, Orlando A, Pritchard-Jones R, Moir G, Mowatt D, Silvestri B, Seccia V, Saxinger W, de Terlizzi F, Sersa G. Electrochemotherapy for the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: The INSPECT experience (2008-2020). *Front Oncol*. 2022 Sep 20;12:951662. doi: 10.3389/fonc.2022.951662. PMID: 36203425; PMCID: PMC9531998.
65. Youlden, D.R.; Soyer, H.P.; Youl, P.H.; Fritschi, L.; Baade, P.D. Incidence and survival for Merkel cell carcinoma in Queensland, Australia, 1993–2010. *JAMA Derm*. 2014, 150, 864–872.
66. Albores-Saavedra, J.; Batich, K.; Chable-Montero, F.; Sagy, N.; Schwartz, A.M.; Henson, D.E. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: A population based study. *J. Cutan. Pathol*. 2009, 37, 20–27.
67. Topalian SL, Bhatia S, Amin A, et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable Merkel cell carcinoma in the CheckMate 358 trial. *J Clin Oncol* 2020;38:2476–87.
68. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, et al. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol* 2017;13:1263-1279.
69. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1374- 1385
70. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after \geq 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2018;6:7.

71. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, Berry S, Chartash EK, Daud A, Fling SP, Friedlander PA, Kluger HM, Kohrt HE, Lundgren L, Margolin K, Mitchell A, Olencki T, Pardoll DM, Reddy SA, Shantha EM, Sharfman WH, Sharon E, Shemanski LR, Shinohara MM, Sunshine JC, Taube JM, Thompson JA, Townson SM, Yearley JH, Topalian SL, Cheever MA. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2542-52. doi: 10.1056/NEJMoa1603702. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27093365; PMCID: PMC4927341.
72. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, et al. Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC) [abstract].

CON LA COLABORACIÓN DE:

